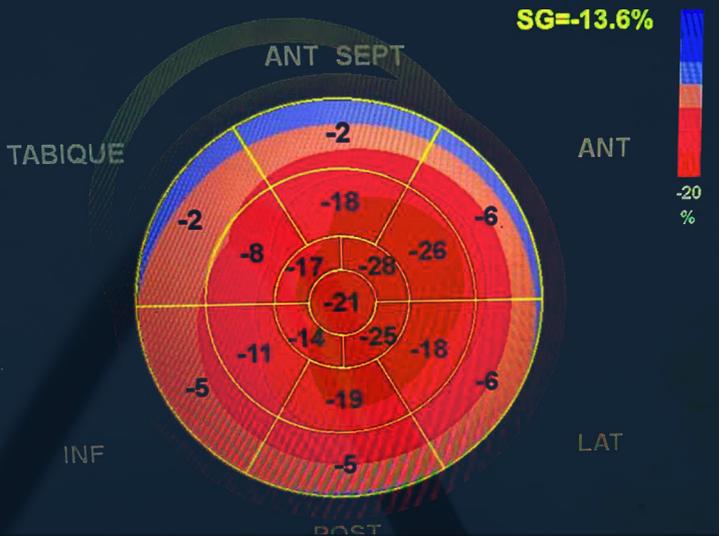


CONSENSO ECUATORIANO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE AMILOIDOSIS CARDIACA



CONSENSO ECUATORIANO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE AMILOIDOSIS CARDIACA



Realización: Capítulo de insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología
Coordinadores: Joffre Antonio Arequipa Herrera MD, Luis Miguel Guerrero Cepeda MD

AUTORES:

Álvaro Francisco Gudiño Gomezjurado

Andrea Nataly Galarza Arévalo

Andrés Orquera Carranco

Bolívar Fadell Sáenz Tello

Cristian Vicente Espinoza Romero

David Alejandro Salazar Jaya

Diana Elizabeth Luzuriaga Carpio

Diana Isabel Salazar Chamba

Diego Ricardo Egas Proaño

Eduardo Leandro Zea Dávila

Giovanni Alejandro Escorza Vélez

Jeanette Alexandra Cedeño Quincha

Joffre Antonio Arequipa Herrera

Karina Elizabeth Reyes Saltos

Kevin Rafael de Paula Morales

Laura Alejandra García Romo

Luis Miguel Guerrero Cepeda

Manuel Antonio Granja Moran

María Emilia Arteaga Espinoza

María Sol Calero Revelo

Mayra de las Mercedes Sánchez Vélez

Tania María Dolores Padilla Molina

Verónica Cristina Caisa V

Revisores externos:
Dr. Fabio Fernandes
Dr. Bruno Vaz Bueno Kerges

INDICE

1.-	INTRODUCCIÓN	5
	1.1. DEFINICIÓN	5
	1.2. METODOLOGÍA DE REALIZACIÓN DEL CONSENSO	5
	1.3 OBJETIVO	5
	1.4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS ENFERMEDADES CIE-10	5
2.-	EPIDEMIOLOGÍA Y TIPOS DE AMILOIDOSIS	5
	2.1. AMILOIDOSIS AL	6
	2.2. AMILOIDOSIS POR TRANSTIRETINA	6
	2.3. OTROS SUBTIPOS DE AMILOIDOSIS	7
3.-	SIGNOS Y SÍNTOMAS	7
4.-	MANIFESTACIONES EXTRACARDIACAS	8
	4.1. SISTEMA NERVIOSO	9
	4.2. MANIFESTACIONES OCULARES	9
	4.3. GASTROINTESTINALES	9
	4.4. OSTEOMUSCULARES	9
	4.5. CUTÁNEAS Y HEMATOLÓGICAS	10
	4.6. NEFROLOGICAS	10
	4.7. PULMONARES	10
5.-	DISAUTONOMÍA EN AMILOIDOSIS	10
6.-	DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS CARDIACA	11
	6.1. BIOMARCADORES	11
	6.2. ELECTROCARDIOGRAMA	11
	6.3. ECOCARDIOGRAMA	13
	6.4. GAMMAGRAFÍA CARDIACA CON MARCADORES ÓSEOS	14
	6.5. RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA	16
	6.6. BIOPSIA DE TEJIDO MIOCÁRDICO Y EXTRAMIOCÁRDICO	17
	6.7. ESTUDIO DE GAMMAPATÍA, CADENAS LIBRES	17
	6.8. ESTUDIO GENÉTICO Y CONSENSO	18
7.	PRONÓSTICO Y PROGRESIÓN	20
	EVALUACIÓN DE LA PROGRESIÓN	21
	7.1. PRONÓSTICO A CORTO Y LARGO PLAZO	21
	7.2. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN LA AMILOIDOSIS AL	23
8.	TRATAMIENTO DE AMILOIDOSIS	25
	8.1. TRATAMIENTO DE AMILOIDOSIS CARDIACA SUBTIPO AL	25
	8.1.1. FARMACOLÓGICO	25
	TERAPIA DE INDUCCIÓN DE PRIMERA LÍNEA	26
	8.1.2. TRASPLANTE DE MÉDULA	27
	TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (ASCT)	27
	8.1.3. AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR DE LA QUIMIOTERAPIA.	27
	8.2. TRATAMIENTO DE AMILOIDOSIS CARDIACA SUBTIPO TTR	27
	8.2.1. SUPRESORES DE SÍNTESIS DE TTR	28
	8.2.2. ESTABILIZADORES DE TTR	28
	8.2.3. ELIMINACIÓN DE DEPÓSITOS DE AMILOIDE	29
	EPIGALOCATEQUINA 3-GALATO (EGCG)	29
	DOXICICLINA TUDC/UDCA	30
	ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-SAP	30
	8.2.4. TRASPLANTE HEPÁTICO	30
	8.2.5. TRASPLANTE CARDIACO	30
9.-	.TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA SECUNDARIA A AMILOIDOSIS CARDIACA	30

INDICE

9.1.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	30
	DIURÉTICOS	31
	BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA	31
	INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA (SGLT-2)	31
	BETA-BLOQUEADORES	31
	DIGOXINA	32
9.2.	REHABILITACIÓN CARDIACA	33
	CARACTERÍSTICAS DE TEST CARDIOPULMONAR EN AMILOIDOSIS CARDIACA	34
10.	ISQUEMIA MIOCÁRDICA Y AMILOIDOSIS	34
	TERAPIA ANTITROMBÓTICA	34
	REVASCULARIZACIÓN CORONARIA	34
11.	AMILOIDOSIS Y ESTENOSIS AÓRTICA	35
12.	ARRITMIAS EN AMILOIDOSIS	38
	12.1. DIAGNÓSTICO DE ARRITMIAS EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS	38
	12.2. BRADIARRITMIAS EN AMILOIDOSIS	38
	12.3. ARRITMIAS VENTRICULARES EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS	38
	12.4. INDICACIONES DE DISPOSITIVOS DE MARCAPASOS EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS	39
13.	SIGLAS UTILIZADAS	39
14.	REFERENCIAS	39

CONSENSO ECUATORIANO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE AMILOIDOSIS CARDIACA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN

La Amiloidosis es una enfermedad de depósito producida por la acumulación en el espacio extracelular de una proteína precursora inestable; que se pliegan en estructuras fibrilares que no pueden ser eliminadas o degradadas.^{1,2} Ese depósito conlleva a una alteración estructural que produce disfunción de distintos órganos y sistemas.^{1,3}

1.2. METODOLOGÍA DE REALIZACIÓN DEL CONSENSO

El presente consenso desarrollado y financiado por la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología Núcleo Pichincha (SEC-NP) fue elaborado mediante una búsqueda sistematizada de artículos disponibles sobre la amiloidosis cardíaca en PUBMED, el criterio de búsqueda fue "cardiac amyloidosis", el periodo de tiempo fue desde el 01 de enero del 2018 hasta el 26 de febrero del 2024, siendo encontrados 3845 resultados, de los cuales se filtro los siguientes documentos:

- 81 estudios clínicos
- 37 metaanálisis
- 31 estudios randomizados
- 720 revisiones
- 68 revisiones sistemáticas
- 8 Guías y posicionamiento de expertos en relación a diagnóstico y manejo

Esta documentación fue disponible para los autores quienes realizaron un análisis de relevancia y aplicabilidad de los mismos siendo utilizados para el análisis y realización de la guía. 112 artículos que se enumeran en las referencias, 37 estudios de fechas anteriores fueron escogidos por cada autor debido a relevancia y utilidad sobre temas específicos.

Posterior a su elaboración se realizaron 2 revisiones internas y 2 revisiones externas por expertos nacionales e internacionales. Algunas indicaciones específicas tomadas de diferentes guías internacionales fueron utilizadas, en estas se mantuvo el grado de indicación y recomendación usado por cada guía.

Finalmente fue revisado por la Coordinación de guías y consensos de la SEC NP dando su aprobación para su publicación, aplicación y divulgación.

1.3 OBJETIVO

Este consenso tiene como objetivo reunir y evaluar la evidencia más importante en relación a la amiloidosis cardíaca con el fin de asistir a los profesionales de la salud a seleccionar la mejor estrategia diagnóstica y/o terapéutica para un paciente con esta patología.

1.4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS ENFERMEDADES CIE-10

E85.9	Amiloidosis (generalizada) (primaria)
E85.4 - I43.1	Amiloidosis de corazón
E85.2	Amiloidosis familiar
E85.2	Amiloidosis genética
E85.2	Amiloidosis heredofamiliar
E85.4	Amiloidosis limitada a un órgano
E85.4	Amiloidosis localizada
E85.3	Amiloidosis sistémica secundaria

2. EPIDEMIOLOGÍA Y TIPOS DE AMILOIDOSIS

La insuficiencia cardíaca es un problema de salud mundial que afecta aproximadamente al 2% de la población mundial.⁴ Desde el punto de vista etiológico, en la mayoría de los casos, está asociada a factores intrínsecamente cardiovasculares (enfermedad

coronaria, hipertensión arterial o valvulopatías), sin embargo, existe otro grupo de pacientes que pueden desarrollarla por causas extracardíacas, como es el caso de la amiloidosis.⁴

Durante los últimos años, el diagnóstico de amiloidosis ha aumentado significativamente. Se calcula que en Estados Unidos de América, la incidencia aumentó de 18 casos por 100.000 habitantes durante los años 2000 a 55 casos por 100.000 habitantes hasta el año 2012, con una media de 5000 a 7000 nuevos casos diagnosticados anualmente.^{4,5}

Actualmente, se conocen al menos 35 proteínas potencialmente amiloidogénicas, de las cuales al menos cinco proteínas infiltran el corazón. Estas proteínas incluyen las relacionadas a amiloidosis primarias por cadenas ligeras de inmunoglobulinas (AL), cadenas pesadas de inmunoglobulinas (AH), amiloidosis secundaria al depósito de proteínas de amiloide sérico tipo A (AA), amiloidosis familiar relacionada a depósito de apolipoproteína A1 (Apo A1), y amiloidosis secundaria a depósito de transtiretina (TTR) ^{4,5}. La amiloidosis por transtiretina (ATTR) a su vez se clasifica en la ATTR-wt "wild type" o "salvaje" que es producto del proceso de envejecimiento (por lo cual también se la denomina senil), sin ninguna alteración genética, y la ATTRv "variant" ligada a una mutación genética específica que conllevan riesgo de transmisión hereditaria aATTR-h.^{4,5} Actualmente en el Ecuador se han encontrado algunas variantes genéticas, pero llama la atención una mutación genética rara, previamente no descrita, la mutación p.Ser43Asn, que puede ser considerada patognomónica.

En la gran mayoría de casos, (más del 95% de casos), las dos principales formas de amiloidosis son las relacionadas a depósitos de Cadenas ligeras (AL) y la relacionada a depósitos de TTR, por lo cual este documento se centrará en estas dos principalmente

2.1. AMILOIDOSIS AL

La amiloidosis de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (Amiloidosis AL) es un trastorno raro sin embargo hasta el momento se cree que constituye el tipo más común de amiloidosis sistémica representando aproximadamente el 70 % de todas las amiloidosis sistémicas.⁶

La amiloidosis AL, representa la forma más común de amiloidosis sistémica, es causada por un clon de células plasmáticas generalmente pequeño (aproximadamente en el 50% de los casos la infiltración de la médula ósea es menor al 10%), que produce una cadena ligera mal plegada que se deposita en los tejidos. En el 80% de los casos la cadena ligera involucrada es lambda. La supervivencia está determinada principalmente por la severidad de la afectación cardíaca.⁷

La amiloidosis AL se encuentra con mayor frecuencia en la población de edad avanzada con una edad media de diagnóstico de aproximadamente 60 años y una incidencia que aumenta con la edad.⁸ Los síntomas varían según el número y los tipos de tejidos afectados. La mayoría de los síntomas iniciales son inespecíficos, lo que retrasa el diagnóstico y da como resultado una disfunción orgánica progresiva y, en última instancia, una falla irreversible. El reconocimiento temprano es fundamental ya que permite el inicio rápido del tratamiento dirigido al clon subyacente con el objetivo de detener la secreción anormal de fibrillas, limitando la secreción del órgano terminal. depósito, y potencialmente facilitando la reabsorción de fibrillas, lo que en última instancia permite que los pacientes sobrevivan más tiempo. En un 5-7% de los pacientes, la amiloidosis AL se asocia a un linfoma linfoplasmocítico subyacente secretor de IgM. Estos pacientes tienen mayor edad, mayor prevalencia de neuropatía y compromiso de ganglios linfáticos, y en menor proporción compromiso cardíaco.^{7,8}

2.2. AMILOIDOSIS POR TRANSTIRETINA

En los Estados Unidos de América se estima que entre 50,000 a 150,000 casos catalogados como miocardiopatías se deben a aTTR.⁹ Estudios de autopsia han demostrado que hasta el 25% de las personas mayores de 80 años y sin antecedente de insuficiencia cardíaca, tienen depósito de amiloide tipo aTTR-wt.⁹ Además, se ha reportado que hasta un 13% de pacientes con Insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada, con un fenotipo ecocardiográfico hipertrófico, tienen amiloidosis. Esta asociación es más común en varones (relación 7:1) y ligada en muchos casos a antecedente de estenosis aórtica (eAo) por lo cual se aconseja estudio minucioso en pacientes con esta patología valvular y aumento de espesura miocárdica, en especial cuidado en paciente con eAo bajo flujo y bajo gradiente.^{9,10} En el caso de la ATTRv o hereditaria, es más frecuente en personas menores de 60 años, aunque también se han reportado casos en personas ancianas en menor cantidad.

La ATTRv está asociada a más 150 mutaciones localizadas en el brazo largo del cromosoma 18, siendo las mutaciones Val50Met y Val42Ile las que se presentan con más frecuencia a nivel mundial.^{9,11} Aunque como se describió previamente en Ecuador posiblemente existe una variante patognomónica.

Fisiopatológicamente la transtiretina o prealbúmina, es una proteína plasmática que se sintetiza en el hígado, plexos coroideos, el epitelio pigmentado de la retina y el cuerpo vítreo y es la encargada de transportar la hormona tiroidea y el retinol.⁹

Esta proteína tiene una estructura tetramérica, sin embargo producto del envejecimiento, puede someterse a procesos de disociación, lo que conlleva a la generación de proteínas diméricas o monoméricas, cuyos productos pueden plegarse y depositarse en los diferentes órganos en forma de amiloide.⁹

En el caso concreto del corazón, este amiloide puede depositarse en el espacio intersticial, entre los monocitos cardíacos, con clara afectación de función diastólica secundaria al engrosamiento y pérdida de la distensibilidad ventricular.⁹

2.3. OTROS SUBTIPOS DE AMILOIDOSIS

- Amiloidosis AApoAI y AApoAll: ligada principalmente a afectación renal primaria, caracterizada por hipertensión, albuminuria y hematuria y falla renal terminal.
- Amiloidosis apoAIV: puede comprometer tanto al corazón como al riñón. La afectación cardíaca puede manifestarse como una miocardiopatía hipertrófica obstructiva y compromiso de la vasculatura coronaria.
- Amiloidosis AB2M: ligada a pacientes que se encuentran en tratamiento dialítico prolongado. Principalmente está asociada al depósito de β_2 microglobulina.
- Amiloidosis AFib: es de carácter hereditario y afectación renal primaria. Se caracteriza por el depósito de la cadena del fibrinógeno A.
- Amiloidosis AGel: Es una amiloidosis sistémica caracterizada por hallazgos oftalmológicos, neurológicos y dermatológicos debido al depósito de fibrillas amiloides de gelsolina. Clínicamente se caracteriza por presentar distrofia corneal reticular, compromiso del nervio facial y cutis laxa.

3. SIGNOS Y SÍNTOMAS

La AC va a presentar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (Tabla 1) al principio con fracción de eyección preservada por la miocardiopatía restrictiva, con progresión a fracción de eyección reducida en etapas avanzadas de la enfermedad.¹⁵

Los síntomas predominantes en la amiloidosis cardíaca por transtiretina (aTTR) incluyen edema, disnea al esfuerzo, disnea paroxística nocturna, ortopnea y el signo Kussmaul. En casos de insuficiencia cardíaca avanzada, el tercer y cuarto ruido cardíaco son poco comunes en la amiloidosis cardíaca. La ausencia del cuarto ruidos es atribuible a la infiltración de las aurículas causando disfunción auricular; con consiguiente apareamiento de arritmias como: flutter auricular; fibrilación auricular con alto riesgo de tromboembolia sistémica o evento cerebro vascular.¹³

La aTTR también infiltra el sistema de conducción cardíaco, lo que puede conllevar a alteración de conducción del potencial de acción intraventricular; bloqueos de rama y bloqueos auriculoventriculares de 1er, 2do y 3er grado, con la consiguiente necesidad de estimulación cardíaca artificial. En cambio, en la aAL, la afectación del sistema de conducción es poco frecuente.¹²

Es también llamativo la presencia de hipotensión o normotensión en pacientes que previamente eran hipertensos secundario a la disautonomía encontrada en estos pacientes.

La angina es poco común, aunque la disfunción microvascular es un hallazgo frecuente.

Los pacientes con amiloidosis cardíaca también suelen experimentar episodios de síncope o presíncope. Este síncope generalmente se atribuye a bradiarritmias o bloqueo atrioventricular avanzado, siendo poco común que sea provocado por arritmias ventriculares.¹⁶

Se encontraron trombos intracardiacos a pesar del ritmo sinusal en el 33% de los pacientes con amiloidosis cardíaca, con predominio en pacientes con amiloidosis AL (51%).

Como ya se ha mencionado, la aTTRwt puede infiltrar la válvula aórtica produciendo estenosis severa sintomática: disnea de esfuerzo, disminución de la tolerancia del ejercicio, angina de esfuerzo, síncope al esfuerzo o presíncope.¹⁷

SINTOMAS	SIGNOS
Típicos	
Disnea Ortopnea Disnea paroxística nocturna Tolerancia disminuida al ejercicio Fatiga, cansancio, más tiempo para recuperarse del ejercicio Inflamación de tobillos	Presión venosa yugular elevada Reflujo hepatoyugular Tercer sonido cardíaco (ritmo galopante) Impulso apical desplazado lateralmente
Menos típicos	Menos típicos
Tos nocturna Sibilancias Sensación de hinchazón Pérdida de apetito Confusión (especialmente en ancianos) Depresión Palpitaciones Mareo Síncope Bendopnea	Aumento de peso (> 2 kg/semana) Pérdida de peso (IC avanzada) Pérdida de tejido (caquexia) Soplo cardíaco Edema periférico (tobillos, sacro, escroto) Crepitantes pulmonares Derrame pleural Taquicardia Pulso irregular Taquipnea Respiración de Cheyne-Stokes Hepatomegalia Ascitis Extremidades frías Oliguria Presión de pulso estrecha

4. MANIFESTACIONES EXTRACARDIACAS

De los varios tipos de amiloidosis sistémica la amiloidosis AL es la más frecuente, que puede depositarse en cualquier órgano del cuerpo excepto el cerebro provocando los síntomas de acuerdo a su afección. 19

A pesar de existir depósitos extracardiacos, no todos los órganos tienen la misma probabilidad de mostrar amiloide por histología. En cualquier caso, conviene destacar que una biopsia negativa de un órgano no afectado clínicamente no excluye el diagnóstico.22

Las manifestaciones clínicas vienen determinadas por los órganos afectados, que por orden de frecuencia son: corazón (82%), riñón (68%), tejidos blandos (17%), hígado (14%), sistema nervioso periférico (12%), sistema nervioso autónomo (10%) y tracto gastrointestinal (8%).19

En un estudio de serie de casos encontraron que las manifestaciones extracardiacas más frecuentes fueron: neuropatía sensitivo-motora (62.5%), músculo esqueléticas (37.5%), nefropatía (25%), síndrome de túnel carpiano bilateral (25%), gammapatías monoclonales (25%) y efusión pleural refractaria (25%).23

Dentro de las manifestaciones extracardiacas, se pueden observar desde síntomas inespecíficos, tales como fatiga, pérdida de apetito y adelgazamiento, así como patologías más específicas de diversos sistemas y órganos 19.

Los datos de las autopsias muestran que el depósito de TTR en la aTTRwt se produce de forma dispersa en distintos órganos. El depósito puede preceder a las manifestaciones cardiacas en varios años.22 Con un retraso en el diagnóstico de 2 a 12 años en ATTRh versus un retraso de 1,3 a 1,9 años en amiloidosis aTTRwt.24

De acuerdo al subtipo de amiloidosis existen manifestaciones predominantes:

En el subtipo AL se afecta el sistema renal, hepático y pulmonar y predomina la insuficiencia renal con síndrome nefrótico, mientras que la insuficiencia renal leve debido principalmente a falla cardiaca en la aTTR.

La neuropatía periférica sensitivo motora es predominante en la aTTRh. Las manifestaciones gastrointestinales son más frecuentes en aAL.25

La mutación genética p.Val50Met, que se presenta con variaciones regionales endémicas, se caracteriza por polineuropatía con compromiso autonómico y ocular.22

La neuropatía periférica se encuentra principalmente en las amiloidosis AL, ATTR y AApoAI, afectando más frecuentemente a los axones.

Esta se caracteriza inicialmente por la aparición de parestesia y pérdida de sensibilidad al frío o calor. La neuropatía autónoma se desarrolla a medida que la enfermedad progresa, lo que potencialmente conduce a una vejiga neurogénica, impotencia masculina temprana, hipotensión postural y gastroparesia.1

En un estudio de cohorte retrospectivo llevado a cabo en Francia desde junio 2008 a mayo 2019, en una población de 967 pacientes con diagnóstico de Amiloidosis cardiaca, que incluyó 321 casos de AL, 212 casos de ATTRh con miocardiopatía con o sin neuropatía, y 434 ATTRwt, se encontró que las manifestaciones extracardiacas precedieron a las cardiacas en el 46% en AL y en 63% en ATTRh; los síntomas tegumentarios parecían más frecuentes asociados a ATTRwt, mal estado general con AL, y miocardiopatía con o sin neuropatía con ATTRh.26 Los síntomas de oído, nariz y garganta (ENT) fueron frecuentemente observados en ATTRwt, mientras que el mal estado general, disautonomía digestiva o vascular sintomática, insuficiencia renal, síndrome urinario o nefrótico y síntomas cutáneos y mucosos se observaron con frecuencia en AL.26 La tasa de supervivencia cambió dependiendo de retraso diagnóstico. Para ATTRh y ATTRwt, una alta proporción de los pacientes tuvieron un retraso diagnóstico superior a 5 años. La insuficiencia cardíaca también se asocia asociado con una media de supervivencia más corta (4,2 años frente a ≥ 20 años).26

Una revisión sistemática de pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardiaca ATTR, la prevalencia de manifestaciones músculo esqueléticas mostró el predominio masculino con el 77% de afectación vs. 23% mujeres. La media de edad fue de 53 a 75 años al inicio de los síntomas. En esta revisión pacientes con el subtipo ATTRwt fueron más jóvenes respecto al subtipo ATTRh.26 Se confirma la asociación frecuente entre amiloidosis cardiaca ATTR y el síndrome del túnel carpiano (prevalencia de 10 a 68% dependiendo de la serie). Interesantemente, la latencia entre la cirugía del túnel carpiano y el inicio de insuficiencia cardiaca es significativamente mayor en ATTRwt comparado con ATTRh (117 meses vs. 66 meses).

La rotura del tendón del bíceps (33 a 44%) y estenosis del canal espinal (en 13 a 30% en ATTRwt y 3.4 y 5% en ATTRh), este precede al diagnóstico de amiloidosis cardiaca en 7 años.26

4.1. SISTEMA NERVIOSO

El compromiso del sistema nervioso periférico, ocasionado por el tipo ATTRwt puede producir una neuropatía periférica sensitiva como el síndrome del túnel carpiano bilateral.¹⁹

Algunas manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) son demencia progresiva, cefalea, ataxia, convulsiones, paresia espástica, episodios similares a accidentes cerebrovasculares.^{20,22}

La mayoría de mutaciones de TTR causan un fenotipo neuropático, como por ejemplo el llamado fenotipo Portugués, que se caracteriza por una neuropatía que involucra principalmente a pequeñas fibras, desarrollando una polineuropatía sensitivo-motora con afectación autonómica, que se manifiesta con hipotensión ortostática, disfunción gastrointestinal, de vejiga y eréctil; de inicio temprano en la tercera o cuarta década de la vida. Mientras que otras mutaciones son de inicio tardío en la sexta a octava década de vida con una poli neuropatía lentamente progresiva con un deterioro motor más grave que los casos de inicio temprano.²⁰

También puede manifestarse como un disconfort en los pies que se extiende gradualmente hacia proximal, asociado con dolor y /o sensación de temperatura, deterioro de la sensibilidad táctil, y sensibilidad profunda y de las fibras motoras generalmente ocurre tarde en el curso de la enfermedad.²⁰

La angiopatía leptomeníngea amiloide, ha sido descrita a veces con deterioro ocular, y también en estadíos avanzados de ATTRh causando stroke, hemorragia subaracnoidea, hidrocefalia, ataxia cerebelosa, paresia espástica, convulsiones, pérdida de audición, y demencia.²⁰

En la polineuropatía el síntoma más común fue amortiguamiento, y el hallazgo físico al examen fue pérdida de sensibilidad en guante o calcetín y reflejos del tobillo disminuidos o ausentes.²¹

En pacientes con Amiloidosis ATTRwt, se encontró en un screening de rutina, que el diagnóstico de polineuropatía precedió al de amiloidosis en 15% de casos, 57% de ellos tuvieron neuropatía sensorial pura, 43% de los casos fueron asintomáticos.²¹

Desde el punto de vista neurológico, los pacientes con ATTRh presentan una polineuropatía axonal mixta con síntomas sensitivos y motores siendo la neuropatía periférica un marcador temprano de la enfermedad los síntomas incluyen dolor, parestesia, dificultades en la marcha, alteraciones del equilibrio y dificultad para movimientos finos de las manos. Pérdida de la función sensitiva, hipoalgesia y/o anestesia en miembros inferiores, arreflexia, apalestesia de los pies, debilidad muscular (pie caído bilateral).¹

4.2. MANIFESTACIONES OCULARES

Las manifestaciones oculares producidas por tipos raros de ATTRh son poco frecuentes, como: síndrome de ojo seco, Sjogren, depósito de amiloide en el iris, o en la cápsula anterior; desórdenes pupilares como iris festoneado, glaucoma, opacidad vítrea, vasos anormales en la conjuntiva, y angiopatía retiniana.²²

4.3. GASTROINTESTINALES

Entre las manifestaciones gastrointestinales destaca la macroglosia con indentaciones en los bordes laterales, entre el 10-20 % de pacientes con AL.²⁷

La macroglosia es casi patognomónica de la amiloidosis primaria, pero solo se haya en el 10% de los pacientes con ATTRwt.²² Se reportaron náuseas y vómito, diarrea, saciedad temprana, constipación severa, episodios alternantes de diarrea-constipación, pérdida de peso, hepatomegalia en pacientes con ATTR.²⁷

4.4. OSTEOMUSCULARES

Síndrome del túnel carpiano: el 10,2% de los varones de edad ≥ 50 años y de las mujeres ≥ 60 años intervenidos de cirugía del túnel carpiano, tenían depósito de amiloide identificado en la biopsia de tejido sinovial.¹⁹ Esta alteración puede acompañar a otros subtipos de amiloidosis, sin embargo en la ATTRwt lo hace con mayor frecuencia en torno del 33 al 49%.²²

En pacientes con amiloidosis ATTR la estenosis espinal fue del 22%, síndrome del túnel carpal estuvo en 88% de los pacientes como era esperado, la mayoría de los pacientes fueron sintomáticos. Neuropatía ulnar también fue común en estos pacientes, 34%, pero la mayoría fueron asintomáticos.²¹

Utilizando registros daneses, entre 57.315 pacientes con implante de marcapaso se examinó la asociación con síndrome del túnel carpiano con cirugía previa, en los cuales se encontró una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y diagnóstico de amiloidosis, que los pacientes que no tenían cirugía de túnel carpiano en un periodo de seguimiento de 7.8 años.²⁵

4.5. CUTÁNEAS Y HEMATOLÓGICAS

Lesiones como petequias, placas purpúricas y equimosis se localizan preferentemente en párpados (ojos de mapache), reborde peri orbitario, cuello, región submamaria y genitales y se producen espontáneamente o favorecidos por traumatismos mínimos o maniobras de Valsalva; esto podría estar en relación con la fragilidad capilar y coagulopatía consecuencia del depósito amiloide en los mismos.¹

La oncodistrofia aunque es poco frecuente es muy sugestiva de amiloidosis asociada a mieloma múltiple.²⁸

La Amiloidosis cutánea AL asociada a mieloma múltiple, cuya presentación cutánea incluyó: lesiones ampollosas, nódulos/ pápulas, condiloma, distrofia ungueal, púrpura/equimosis, alopecia, esclerodermia/elastosis/pelagra. Las más comunes entre los diferentes tipos de proteína sérica involucrada como IgG kappa y lambda, IgA kappa y lambda, kappa sola, lambda sola, Bence Jones. Las lesiones ampollosas fue la lesión más común en (56%), seguida de púrpura/equimosis en el 25% de pacientes en una revisión de casos.

El 62 % tenía una inmunoglobulina monoclonal intacta y el 38 % tenía una inmunoglobulina libre de cadena ligera monoclonal en el suero. En el subtipo de amiloidosis de cadena ligera de cadena ligera de amiloide, k fue el subtipo más común.

Los pacientes con amiloidosis cutánea y mieloma múltiple tenían muy mal pronóstico, la mayoría de los casos sobrevivieron sólo 6 meses, mucho peor que el total de pacientes con amiloidosis AL sin mieloma o mieloma sin amiloidosis.²⁹

4.6. NEFROLOGICAS

El riñón es uno de los principales órganos afectados en AL, AA, ALECT2, y AFib amiloidosis.³⁰

En un estudio realizado en Brasil que incluyó 110 casos de amiloidosis sistémica comprobada por biopsia, 60 pacientes tuvieron compromiso renal. AL afecta en 50 a 80% de casos.³⁰ Además se ha reportado casos de Infección recurrente del tracto urinario (por retención urinaria).²²

4.7. PULMONARES

Tres formas clínico-patológicas diferentes de amiloidosis se puede observar en los pulmones: alveolar-septal difusa, amiloidosis pulmonar nodular y traqueobronquial.²

5. DISAUTONOMÍA EN AMILOIDOSIS

El funcionamiento anormal de uno o más componentes del sistema nervioso autónomo es conocido como "disautonomía". Los sistemas nerviosos entérico, parasimpático y simpático se encuentran entre ellos, el último de los cuales se divide en subsistemas noradrenérgico, adrenérgico y colinérgico según el mayor mensajero químico.³¹

La disautonomía ocurre en aproximadamente el 73% de los pacientes con amiloidosis ATTR y 10% AL.³² Los síntomas comunes incluyen impotencia (73% de los pacientes masculinos), alteraciones gastrointestinales en un 53% a menudo son difíciles de distinguir de las consecuencias directas del depósito de amiloide en el tracto gastrointestinal.³³ La gastroparesia se caracteriza inicialmente por saciedad temprana, impidiendo las comidas normales o una digestión lenta, que llevan a la anorexia. Tardíamente hay episodios recurrentes de vómitos posprandiales generando deshidratación, acompañado de pérdida de peso, desnutrición. Se ha considerado la evaluación del vaciado gástrico, como la gammagrafía de alimentos marcados o la gastroscopia.³⁴

Aproximadamente el 50% de pacientes presentan retención o incontinencia urinaria secundario al daño de las fibras parasimpáticas sacras como a los nervios simpáticos y somáticos motores,³⁵ que se traduce en un vaciamiento incompleto de la vejiga que finalmente lleva a una vejiga hipoactiva donde el aumento del volumen residual que junto con la retención urinaria causa incontinencia por rebosamiento y es causante del incremento de infecciones urinarias recurrentes.

A nivel cardiovascular la hipotensión ortostática que se presenta inicialmente como fatiga, mareos hasta el síncope.³⁶ Es uno de los síntomas más incapacitantes para los pacientes es una manifestación que afecta alrededor del 40 al 60% de los pacientes, lo que reduce no solo la calidad de vida sino además estaría en relación con la progresión de la enfermedad y supervivencia de los pacientes como se mostró en el estudio THAOS.³⁶

La hipotensión ortostática puede resultar de insuficiencia cardíaca causada por miocardiopatía amiloide, depleción de volumen causada por diarrea o efectos secundarios a medicamentos.³⁷ Sin embargo, además de estas circunstancias se atribuye a un cambio en la liberación de norepinefrina de las neuronas posganglionares simpáticas debido al depósito de fibrillas amiloides y los oligómeros de TTR circulantes que causan deterioro y pérdida de fibras nerviosas mielinizadas y amielínicas de pequeño diámetro dando una falta de control autónomo del sistema cardiovascular traducidas en la reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) y disminución de la sensibilidad barorrefleja que conlleva una regulación anormal de la presión arterial siendo causante incluso de síncope traumático y finalmente llevando a estar incapacitados incluso para ponerse de pies. Así mismo los estudios con neuroimagen cardíaca con 123 I-metayodobenciguánidina (MIBG) mostraron una inervación simpática cardíaca reducida, que puede estar presente antes de cualquier signo ecocardiográfico anormal y está predice un peor pronóstico y estaría relacionada con la presentación de arritmias y defectos de conducción.^{38,39}

6. DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS CARDIACA

6.1. BIOMARCADORES

Al igual que la insuficiencia cardíaca, los péptidos natriuréticos y las troponinas han sido estudiadas con mayor cuidado en el diagnóstico y el pronóstico de la amiloidosis cardíaca. Los cortes diagnósticos han sido mejor definidos en la amiloidosis de cadenas ligeras y se sabe actualmente que el valor de 1288 ng/L tiene una sensibilidad de 93% y una especificidad de 90 %.⁴⁰ Ya para la amiloidosis tipo TTR los valores de corte diagnóstico son más imprecisos.⁴¹

La troponina ultrasensible ha demostrado incrementos modestos y poco específicos para los dos tipos de amiloidosis pero su uso es más relevante cuando se habla de pronóstico.⁴² Se ha demostrado que la medición en conjunto de estos 2 biomarcadores en las dos tipos de amiloidosis mejoran la predicción de eventos.⁴¹ Cabe destacar que los biomarcadores deberán ser usados en conjunto con la presentación clínica y los métodos diagnósticos mencionados anteriormente.

6.2. ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma puede ser una herramienta muy útil para el diagnóstico temprano de la amiloidosis. Pese a que los hallazgos suelen ser inespecíficos, usados en conjunto con la clínica es una herramienta útil para su cribado sobre todo en áreas en donde otros métodos diagnósticos por su complejidad no están disponibles.⁴³ La desventaja es que sus hallazgos pueden ser muy variados e inespecíficos desde arritmias auriculares, fibrilación auricular hasta taquicardias ventriculares complejas en los casos más avanzados.⁴³ Como se muestra en la tabla 2, los hallazgos en la amiloidosis de cadenas ligeras tienen pocas variaciones con respecto a la TTR.⁴⁴

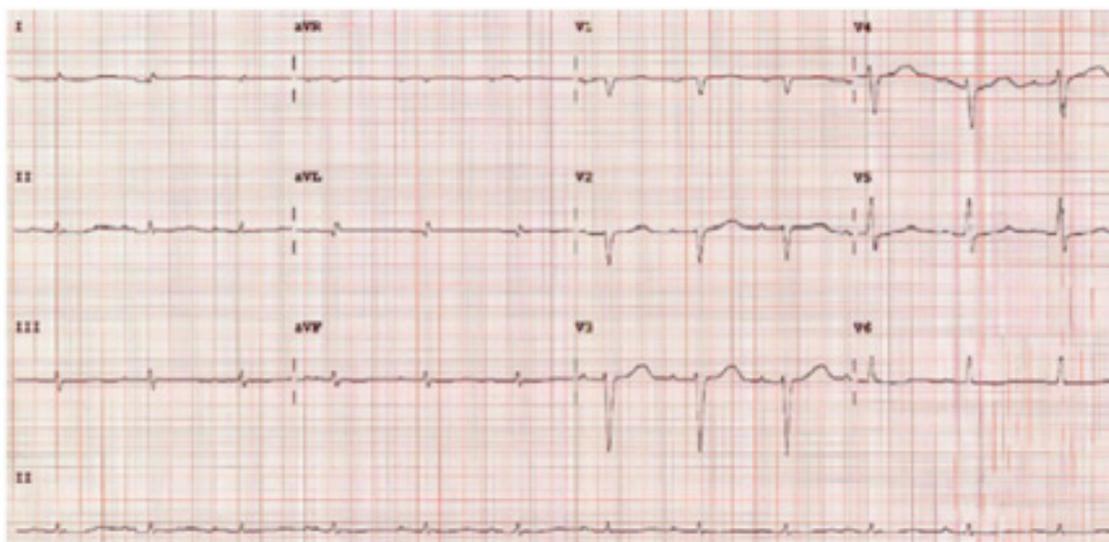


Figura 1. Microvoltaje en amiloidosis.

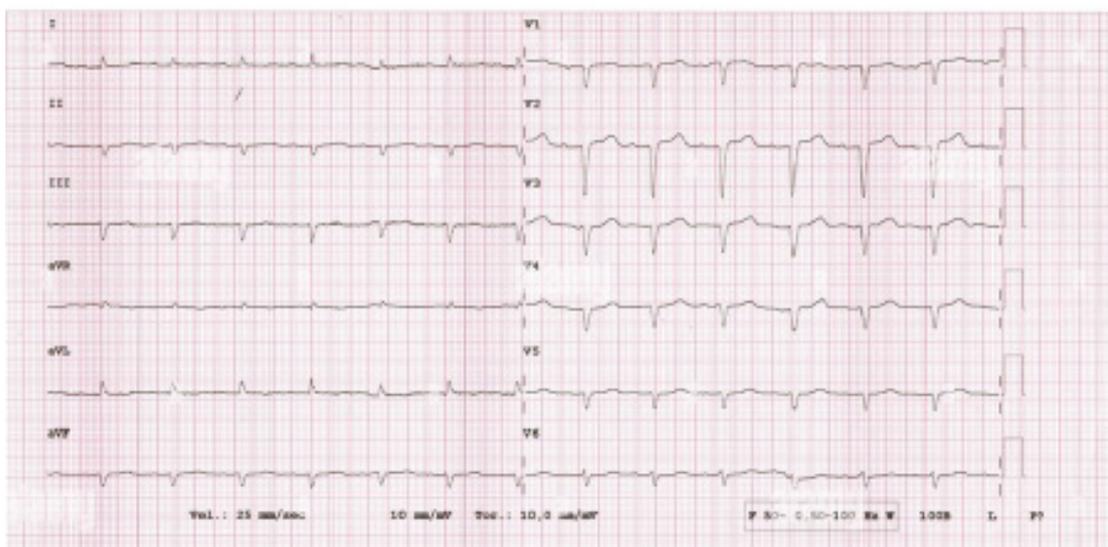


Figura 2 Patrón de pseudoinfarto presente en las derivaciones V1 y V2 con ondas Q patológicas.

El microvoltaje es el hallazgo más comúnmente estudiado. Se considera un criterio válido cuando existe menos de 1 mV de voltaje en las derivaciones precordiales y 0,5 mV en las de los miembros. (figura 1) pero esta puede no estar presente en todos los casos y se ha visto en un rango de 22-70 % en todos los estudios.⁴⁵ Otro hallazgo muy común es el patrón denominado pseudoinfarto en el que se observa onda Q patológica o un QS en 2 derivaciones contiguas (figura 2), esta está presente en los estudios desde el 22 al 60 %.⁴⁶ Probablemente el uso del índice del voltaje bajo con el criterio Sokolow Lion sea el más acurado para su diagnóstico este puede dar una sensibilidad de hasta el 80%.⁴⁶ Este índice se calcula sumando S en V1 y R V5 y V6 y debe ser menor a 15 mm de amplitud. (Sokolow Lion de bajo voltaje).^{44,46} Los bloqueos auriculoventriculares pueden estar presentes hasta en un 22% de los casos. Actualmente se están investigando otros scores en relación a los criterios de microvoltaje e hipertrofia que nos darán luz a mejores diagnósticos tempranos en el electrocardiograma.⁴⁷

Tabla 2. Principales hallazgos electrocardiográficos en la Amiloidosis

		AC (%)	AL	ATTR	
Alteraciones QRS	Bajos voltajes QRS	≤ 5 mm en derivaciones de miembros	30-70	↑↑↑	↑↑
		Onda S V1 + onda R V5/V6 ≤ 15 mm (Sokolow)	60-70	↑↑↑	↑↑
		≤ 10 mm derivaciones precordiales	15	↑↑	↑
	Onda Q patológica o QS en 2 derivaciones contiguas (patrón pseudoinfarto)	30-60	↑↑↑	↑↑	
	Bloqueo completo de rama derecha	7-21	↑	↑*	
Arritmias ventriculares	Extrasístoles/Taquicardia ventricular no sostenida	> 50	↑↑↑	**	
Alteración de la conducción AV	Bloqueo AV de cualquier grado	60-70	↑↑	↑↑↑	
Arritmias auriculares	Fibrilación auricular	55-60	↑	↑↑↑	

Se enmarcan con rojo las casillas en aquellas alteraciones reconocidas como red flags por el documento de consenso de la ESC(4). AV: auriculoventricular; AC: amiloidosis cardíaca; AL: cadenas ligeras de inmunoglobulina; ATTR: transtiretina.
 *Mayor duración del QRS en pacientes con AC-ATTR.
 **No existe literatura suficiente en esta población.

Tomando de: El electrocardiograma en la amiloidosis cardíaca: un arma para la sospecha diagnóstica de esta enfermedad.⁴⁴

6.3. ECOCARDIOGRAMA

El Ecocardiograma es método bastante útil para el apoyo diagnóstico de Amiloidosis cardíaca (AC), y juega un rol importante en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento a largo plazo.⁴⁸

Existe las llamadas señales de alerta (red flags) que nos hacen sospechar en amiloidosis

- 1.-Hipertrofia de ventrículo izquierdo y derecho
- 2.-Reducción del volumen ventricular izquierdo
- 3.-Dilatación auricular
- 4.-Válvulas engrosadas
- 5.- Disfunción diastólica que progresa del tipo I al tipo III con elevación de presión de llenado
- 6.- Severa reducción de la velocidad del Doppler tisular
- 7.- Reducción del Strain longitudinal global (SLG) con preservación apical (señal de la bandera de Japón)
- 8.- Estenosis Aórtica con bajo flujo bajo gradiente
- 9.-Espesor aumentado del septo interauricular
- 9.- Derrame pericárdico y pleural,
- 10.-Vena cava dilatada y reducción del colapso respiratorio

La presencia de hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo sin una causa aparente que justifique el aumento de grosor de la pared >12 mm la cual puede ser simétrica, es más común en aAL, y la asimétrica en la amiloidosis TTR, la hipertrofia puede presentarse también en ventrículo derecho, y en septum atrial >6 mm.^{48,49} La presencia de dilatación auricular sugiere alto riesgo para trombosis independientemente de si existiera arritmia cardíaca tipo fibrilación auricular.^{50,51}

Puede haber falla cardíaca con fracción de eyección preservada en estadios tempranos de la enfermedad, que progresa a disfunción diastólica restrictiva en estadios avanzados.⁵²

El grado de disfunción diastólica está relacionada con el curso de la enfermedad, y el grado de afectación amiloide en los tejidos de miocardio que puede ser progresiva y llegar disfunción grado III, midiendo la velocidad del flujo mitral diastólico temprano y la velocidad del flujo mitral diastólico tardío ($E/A > 1,5$) y una duración más corta de la desaceleración de la onda E. <150 ms.⁵³

La presión de llenado del VI aumenta cuando la relación entre la velocidad del flujo mitral diastólico temprano y la velocidad del movimiento anular mitral es $(E/e') >14$.⁵⁴

Se recomienda hacer un seguimiento por Doppler para valorar función diastólica y presión en aurícula izquierda.

El doppler tisular en el anillo mitral presenta una velocidad muy baja 5cm/sec reflejando una relajación miocárdica anormal. Un patrón de 5-5-5 que es la velocidad de la onda e',a' y s' tienen un velocidad menor a 5 lo cual es altamente sugestivo de CA que puede no estar presente en estadios tempranos.⁵⁵

El Doppler en las venas pulmonares: refleja disfunción diastólica y atriopatía con una disminución de la onda S (debido a un aumento de la presión en aurícula izquierda) y aumento de la onda D con la progresión de la enfermedad y una reversión de la onda A.

El Strain longitudinal global es útil para el diagnóstico y cuantificación de disfunción miocárdica.

Hay que recordar que un valor cercano a 0% indica acinesia, un valor positivo discinesia y un valor negativo indica contracción, el valor normal varía entre $-20\% \pm 2\%$.⁵³

En la AC, los valores de strain apical son mayores que en los segmentos medio y basales. En el mapa de "ojo de buey" tiene el patrón de "conservación apical o imagen en bandera de Japón o el signo de la cereza como se visualiza en la Figura 3.53

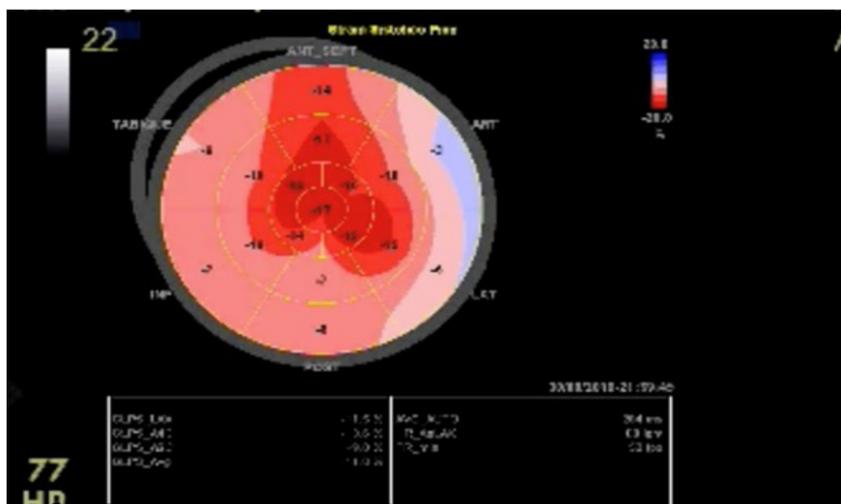


Figura 3 Strain longitudinal con deterioro severo de los segmentos basal y medio y su segmento apical conservado.⁵³

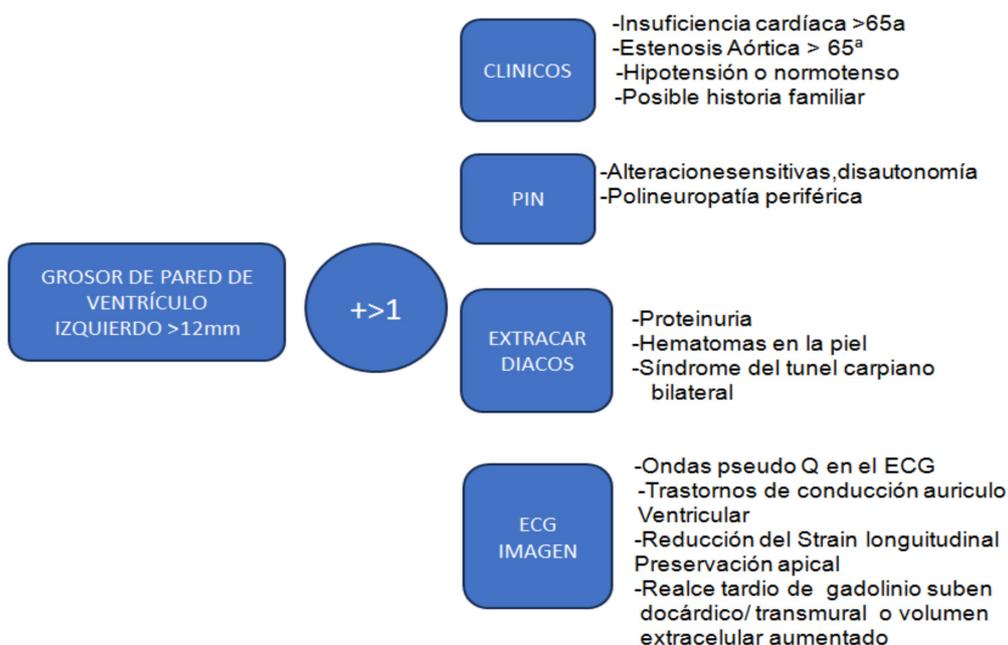
El Strain se puede cuantificar calculando el strain longitudinal relativo apical (radio del strain longitudinal apical / suma de strain longitudinal de la base y del segmento medio) Un Radio >2.1 fue más sensitivo para amiloidosis si se acompaña con un tiempo de desaceleración diastólico en un patrón de llenado <150ms tiene una sensibilidad y especificidad altas para AC comparado con otras causas del espesamiento de pared.^{54,55}

La AC puede presentar un engrosamiento valvular; el más común es la estenosis aórtica que se caracteriza por presentar una degeneración valvular causada por la hipertrofia y calcificación de las hojas valvulares debido a lesiones proliferativas e inflamatorias, estos pacientes se pueden presentar con estenosis aórtica con bajo flujo y bajo gradiente y preservar la fracción de eyección, puede haber también regurgitación mitral y tricuspídea de diferentes grados.⁵¹

El concepto clave es realizar strain en pacientes en quienes se sospecha de AC y que durante la realización del ecocardiograma presente signos de alerta como: Aumento del grosor de pared ventricular izquierdo >12mm, el SLG con patrón de conservación apical, puede ser la clave en el diagnóstico, sin embargo es importante considerar otras patologías que pueden afectar el patrón de strain, tales como infarto o marcada disincronía del ventrículo izquierdo, pero si esto está acompañado de otros patrones clínicos, polineuropatía, factores extra cardíacos y alteraciones del electrocardiograma hay que sospechar de AC.⁵⁶

El Ecocardiograma es vital en la detección temprana de AC y en su diagnóstico existen varios scores multiparamétricos que van apareciendo, para aumentar la sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía teniendo cada día un papel más relevante en el diagnóstico de la Amiloidosis cardíaca.⁵⁶

CHECK LIST DE SOSPECHA DE AMILOIDOSIS CARDÍACA



6.4. Gammagrafía cardíaca con marcadores óseos

Hasta muy recientemente, el diagnóstico de amiloidosis por transtiretina (aTTR) se producía en reducidas ocasiones y requería confirmación histológica, por lo que establecer el diagnóstico constituía un verdadero reto en la práctica clínica habitual. Además, las opciones terapéuticas específicas para alterar el curso clínico de la enfermedad eran muy limitadas. Sin embargo, avances en el campo de la imagen cardíaca y en la estrategia diagnóstica de la enfermedad están facilitando un reconocimiento creciente de la ATTR.^{57,58}

En los años ochenta del pasado siglo, la observación de captación cardíaca de varios trazadores de difosfonato de hueso se correlacionó histológicamente con la presencia de amiloide a nivel cardíaco. El mecanismo por el que se produce dicha captación no se conoce con exactitud, pero se especula que está relacionado con el contenido de calcio de los depósitos amiloides.⁵⁸

Un primer estudio del grupo de Bolonia con ^{99m}Tc-DPD reportó la captación a nivel cardíaco en 15 pacientes con ATTR y su ausencia en 10 con AL mediante la aplicación de una puntuación basada en la captación biventricular igual o superior respecto al hueso (puntuación de Perugini). Otros grupos, entre ellos el nuestro, comunicaron posteriormente hallazgos similares. Cabe destacar que una captación leve (puntuación 1) y una captación moderada (puntuación 2) puede encontrarse en un 30 y un 10%, respectivamente, de los pacientes con AL.⁵⁸

Dada su alta sensibilidad y especificidad, esta técnica es de enorme utilidad para establecer el diagnóstico de ATTR y puede mostrar afección cardíaca cuando la ecocardiografía y la RMC todavía son normales. De hecho, no son raros los casos diagnosticados de forma incidental a raíz de una gammagrafía realizada por indicaciones oncológicas o reumatológicas.⁵⁹ El Tc-DPD no está disponible en Estados Unidos, pero se han descrito resultados similares empleando ^{99m}Tc-PYP (pirofosfato).⁵⁹

Otros radiotrazadores se encuentran en estudio en la actualidad. En este sentido, ¹⁸F-florbetapir, ya aprobado para la imagen de beta-amiloide cerebral, ha sido estudiado en pacientes con AL y ATTR. Los resultados demostraron que ¹⁸F-florbetapir detecta los depósitos amiloides cardíacos AL y ATTR. Aunque los datos disponibles provienen sólo de casos y el alto coste del radiotrazador limita su uso, varios estudios están en marcha con la potencial ventaja con respecto al Tc-DPD de poder emplearse como técnica de despistaje para los dos tipos más frecuentes de amiloidosis.⁶⁰

Entre los difosfonatos disponibles, el ^{99m}Tc-PYP (pirofosfato) es uno de los de mayor eficacia. La interpretación puede ser visual o usando un método semicuantitativo. Este consiste en determinar un índice corazón (H) / hemitórax contralateral (CL) midiendo la captación en la imagen cardíaca, dividido por la captación en un área simétrica en el hemitórax contralateral. Si este valor es >1,5 se asocia con una sensibilidad de 97% y especificidad de 100% para amiloidosis tipo ATTR, aunque en estudios actuales no se recomienda hacer esta cuantificación ya que es subjetiva, ya que es operador dependiente. Lo que se recomienda en todos los casos es realizar un SPECT torácico para confirmar la positividad, si las imágenes son iguales a un SPECT de perfusión cardíaco con MIBI el estudio es positivo y si se asemeja una ventriculografía isotópica el estudio es negativo, además nos ayuda a determinar el mejor sitio para realizar la biopsia cardíaca.⁶¹

El método visual (escala de Perugini) se realiza asignando los siguientes grados:

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

La sensibilidad de un grado 1, 2 o 3 para diagnóstico de subtipo ATTR es > 99% con una especificidad de 68%; sin embargo, al considerar sólo los grados 2 y 3, la especificidad aumenta a 87% manteniendo una alta sensibilidad de 91%.⁶¹

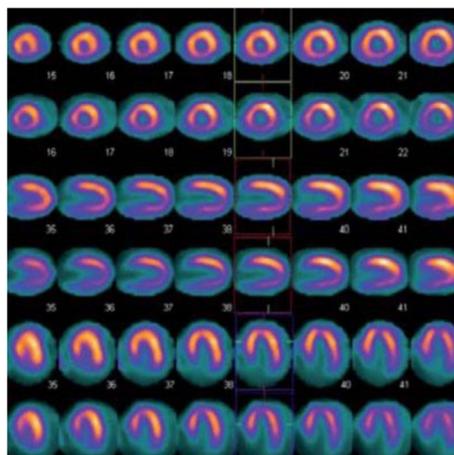


Figura 5. Estudio de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc-sestamibi, estrés farmacológico con dipiridamol (línea superior) y reposo (línea inferior), el cual no evidencia zonas de hipoperfusión.

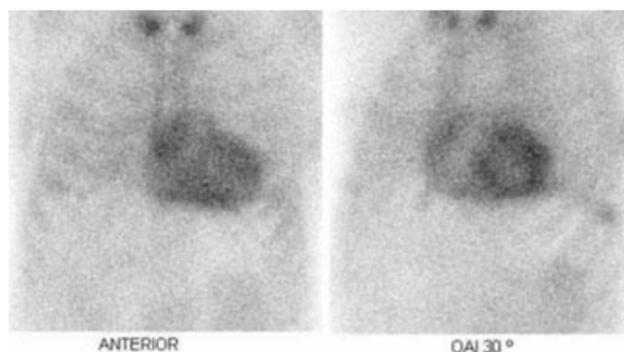


Figura 6. Imágenes planares con ^{99m}Tc-PYP en proyecciones anterior y oblicua anterior izquierda (OAI) 30°, mostrando captación cardíaca intensa y difusa, grado 3 en escala de Perugini (intensidad mayor que la del hueso).

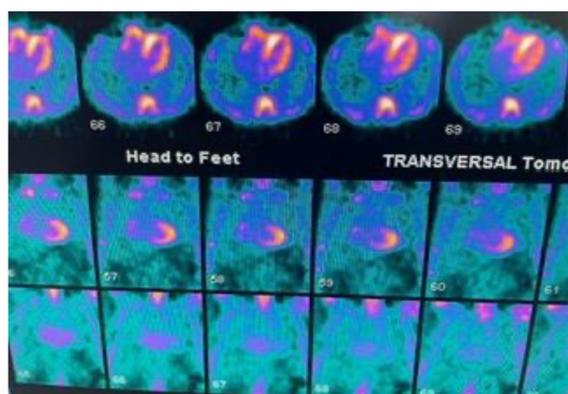


Figura 7. SPECT de tórax con pirofosfato más Tc99m, en donde nuestra captación a nivel del ventrículo izquierdo y derecho.

El centellograma cardíaco con difosfonatos es un estudio de imagen molecular ampliamente disponible en un servicio estándar de MN, económico, y con gran poder para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca y diferenciación de subtipos AL y ATTR. Actualmente el patrón oro para el diagnóstico es la biopsia miocárdica con tinción rojo Congo y la inmunohistoquímica en grasa abdominal y de mucosas. Sin embargo, la imagen con difosfonatos brinda una herramienta no invasiva para reemplazar la biopsia y los riesgos que esta conlleva.⁶¹

6.5. RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

La imagen cardíaca por resonancia magnética combina las ventajas de ser una técnica no invasiva e independiente de la ventana acústica con la caracterización tisular. Esta última ventaja es particularmente importante en el diagnóstico de Miocardiopatías, miocardiopatía arritmogénica, miocarditis, amiloidosis, sarcoidosis y otras enfermedades inflamatorias, así como en la sobrecarga de hierro/hemocromatosis. La RMC es particularmente útil si la ecocardiografía proporciona una calidad de imagen deficiente. La evaluación inicial debe incluir rutinariamente secuencias cinéticas, secuencias potenciadas en T2, mapeo T1 previo y posterior al contraste y realce tardío de gadolinio (RTG). Los hallazgos de la RMC pueden proporcionar pistas etiológicas importantes con posibles implicaciones terapéuticas, y deben ser evaluados conjuntamente con los resultados genéticos y otras características clínicas por operadores experimentados en imágenes cardíacas y evaluación de miocardiopatías. La RMC de seguimiento seriada, cada 2 a 5 años, según la gravedad inicial y el curso clínico, puede ayudar a evaluar la progresión de la enfermedad, así como los beneficios del tratamiento (p. ej., evaluación del volumen extracelular [VEC] en la amiloidosis o del depósito de hierro en la hemocromatosis), y debe considerarse en todos los pacientes con miocardiopatía.⁶²

La amiloidosis cardíaca se puede diagnosticar utilizando criterios de diagnóstico invasivos y no invasivos.⁵⁶ Los criterios de diagnóstico invasivos se aplican a todas las formas de amiloidosis cardíaca, mientras que los criterios no invasivos solo se aceptan para aATTR. Los criterios invasivos incluyen la demostración de fibrillas de amiloide dentro del tejido cardíaco o, alternativamente, la demostración de depósitos de amiloide en una biopsia extracardiaca acompañada de características de amiloidosis cardíaca en la ecocardiografía o la RMC.^{56,62}

Los criterios no invasivos incluyen hallazgos típicos de la ecocardiografía/RMC combinados con captación miocárdica de radio-trazador en gammagrafía de grado 2 o 3 en gammagrafía planar y de emisión de fotón único (SPECT) con ^{99m}Tc-tecnecio-pirofosfato (^{99m}Tc-PYP) o ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (DPD) o difosfonato de hidroximetileno (HMDP) y la exclusión de una discrasia clonal mediante todas las pruebas siguientes: ensayo de cadenas ligeras libres en suero y electroforesis de proteínas en suero y orina con inmunofijación.⁶³

Se debe considerar el SPECT para reducir el número de clasificaciones erróneas. En algunos casos raros puede haber gammagrafías falsas negativas asociadas con ciertos genotipos aTTRv (forma hereditaria); los falsos positivos pueden deberse a AL, infarto de miocardio reciente o uso prolongado de cloroquina. Por lo tanto, la gammagrafía planar y el SPECT, junto con la evaluación de proteínas monoclonales, seguida de RMC y/o biopsia cardíaca/extracardiaca cuando sea necesario, permite un diagnóstico apropiado en pacientes con signos/síntomas sugestivos.^{56,62}

En una revisión sistemática y metaanálisis publicado por Boretto et., al, las imágenes por RMC se asociaron con una mayor mortalidad por todas las causas en pacientes con amiloidosis cardíaca. Entre la caracterización tisular y los parámetros funcionales evaluados, el VEC elevado mostró la asociación más alta con la mortalidad por todas las causas sin heterogeneidad significativa. Además, la evaluación del VD mejoró la estratificación del pronóstico. ⁶⁴

Adicionalmente, es importante mencionar las recomendaciones para la indicación de resonancia magnética cardíaca en pacientes con miocardiopatía, donde destaca la evaluación inicial de los pacientes con miocardiopatía, con nivel de recomendación IB.⁶²

Recomendaciones	Clase	Nivel
Se recomienda la RMC con contraste en la evaluación inicial de los pacientes con miocardiopatía	I	B
Se debe considerar la RMC con contraste en el seguimiento de los pacientes con miocardiopatía para monitorizar la progresión de la enfermedad y ayudar a la estratificación del riesgo y el manejo	Ila	C
Se debe considerar la RMC con contraste para el seguimiento seriado y la evaluación de la respuesta terapéutica en pacientes con amiloidosis cardiaca, enfermedad de Anderson-Fabry, sarcoidosis, miocardiopatías inflamatorias y hemocromatosis con afectación cardiaca	Ila	C
En familias con miocardiopatía en las que se ha identificado una variante causante de la enfermedad, se debe considerar la RMC con contraste en los familiares con genotipo positivo/fenotipo negativo para ayudar al diagnóstico y detectar enfermedad temprana	Ila	B
En casos de miocardiopatía familiar sin diagnóstico genético, se puede considerar la RMC con contraste en familiares con fenotipo negativo para ayudar al diagnóstico y detectar enfermedad temprana.	Ilc	C

Tabla 4. Recomendaciones sobre el uso de RMN cardiaca en AC. Tomado de Guía ESC 2023 sobre las recomendaciones para la indicación de resonancia magnética cardiaca en pacientes con miocardiopatía.⁶²

6.6. BIOPSIA DE TEJIDO MIOCÁRDICO Y EXTRAMIOCÁRDICO

La biopsia miocárdica si bien mejorará la sensibilidad, sólo deberá realizarse ante una biopsia negativa en órgano sustituto para la búsqueda de proteína amiloide por el riesgo de complicaciones. Los órganos sustitutos son la grasa abdominal o perirrectal, la médula ósea y glándulas salivales. El sitio de elección de la biopsia dependerá de la experiencia del centro. Se deberá realizar la tinción del rojo Congo que no es específica de amiloidosis AL y es positivo en todos los tipos de amiloidosis (la sensibilidad de la biopsia conjunta de grasa y biopsia de médula ósea alcanza una sensibilidad del 85%). El valor de la biopsias de la médula ósea (al igual que el riñón) está en que así como se puede determinar la presencia de proteína amiloide con rojo Congo se podrá también evaluar la presencia de la restricción de la cadena libre específica involucrada con tinciones de inmunohistoquímica y citometría de flujo a pesar que la amiloidosis AL se le considere una enfermedad de baja carga tumoral con un promedio de infiltración de células plasmáticas de 7 y 10% al debut.^{65,66}

Se debe realizar una determinación del tipo de amiloide en la biopsia para tratar de hacer un diagnóstico completo. Se pueden utilizar varios métodos para la tipificación de amiloide, incluidos la inmunohistoquímica, la microscopía electrónica y la microdissección láser con análisis proteómico basado en espectrometría de masas (estas 2 últimas a la fecha no disponibles en el Ecuador). La espectrometría de masas se considera el estándar de oro ya que puede tipificar con precisión todos los subtipos conocidos de amiloide, incluido el los muy raros; sin embargo, no está ampliamente disponible.^{67, 70}

6.7. ESTUDIO DE GAMMAPATÍA, CADENAS LIBRES

Al considerar un diagnóstico de amiloidosis sistémica (cualquier tipo), el primer paso es evaluar la presencia de una paraproteína monoclonal, con electroforesis e inmunofijación tanto en suero como en orina, niveles séricos de cadenas ligeras libres (CLL) kappa y lambda y proteína en orina de 24 horas. Si las pruebas confirman la presencia de una inmunoglobulina monoclonal (pico monoclonal en electroforesis de proteínas) o una proporción anormal de cadenas ligeras (relación kappa/lambda fuera de rango de 0.26 a 1.65), entonces se debe sospechar fuertemente de amiloidosis AL y se debe realizar una biopsia de tejido para confirmar el diagnóstico.^{71,72}

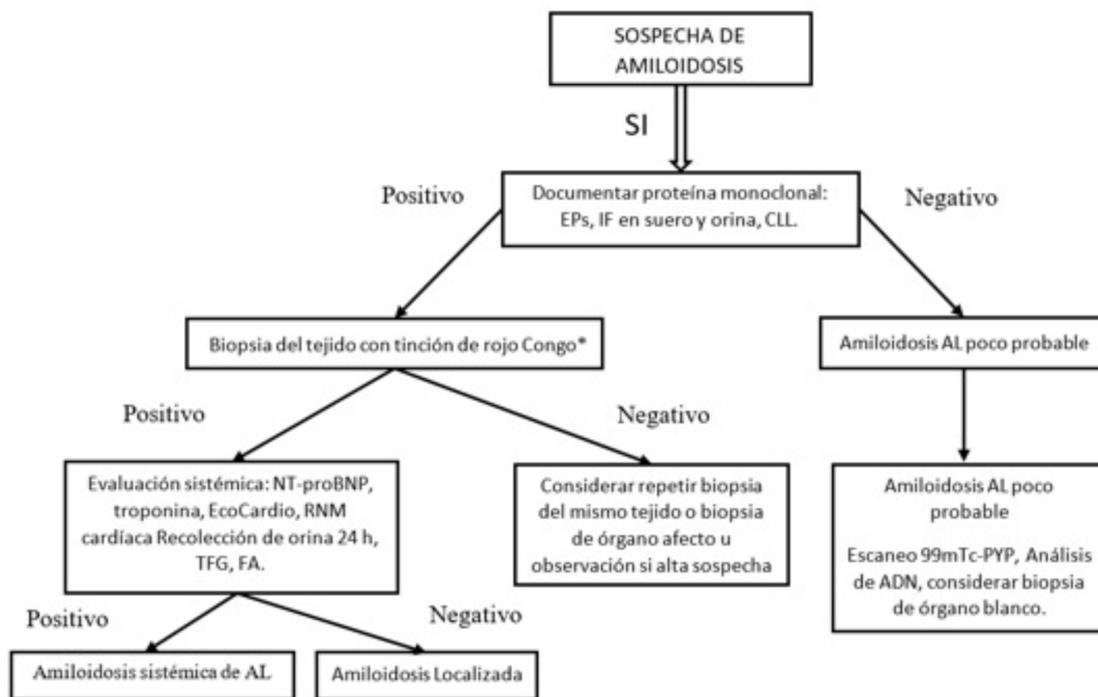


Figura 5. Algoritmo diagnóstico de Amiloidosis AL, Adaptado de: Diagnosis and management of systemic light chain AL amyloidosis.⁷²

Los médicos deben ser conscientes del hecho de que la paraproteinemia monoclonal puede coexistir con otros tipos de amiloidosis sistémica (amiloidosis no AL) o en pacientes sin amiloidosis, es decir pacientes que solo sean portadores de gammapatía monoclonal de significado incierto (1% de la población menor de 60 años y entre 4-5% de la población mayor de 80 años tendrán gammapatía monoclonal de significado incierto).⁷³

En relación a los criterios diagnóstico de amiloidosis AL de acuerdo al International Myeloma Working Group (IMWG)⁷⁴ requiere de la presencia de los siguientes cuatro criterios:

- 1- Presencia de un síndrome sistémico vinculado a amiloide.
- 2- Presencia de amiloide en algún tejido demostrado a través de la tinción de rojo Congo.
- 3- Evidencia que el amiloide es vinculable a cadenas ligeras establecido por evaluación directa del mismo utilizando análisis proteómico basado en espectrometría de masa o microscopía inmunoelectrónica.
- 4- Evidencia de un desorden proliferativo monoclonal de células plasmáticas (proteína monoclonal sérica o urinaria, relación de cadenas ligeras libres anormales, o células plasmáticas anormales en la médula ósea).

Se debe anotar que en el Ecuador no es posible realizar la tipificación específica de la proteína amiloide utilizando análisis proteómico basado en espectrometría de masa o microscopía inmunoelectrónica y se obvia el punto 3 para el diagnóstico de amiloidosis AL. Esta conducta está basada en que la amiloidosis más frecuentes es la AL y que la asociación de Gammapatías monoclonal de significado incierto con otros tipos de amiloidosis diferentes a la AL es rara pero no deja de ser posible, marcando que un pequeño grupo de pacientes catalogados como amiloidosis AL en la actualidad en el país probablemente sean otros tipos de amiloidosis no AL y estén recibiendo quimioterapia de forma innecesaria. Esto fue observado por Lachmann et al en el año 2002 donde 31 de 350 pacientes catalogados como amiloidosis AL en Inglaterra tenían un diagnóstico erróneo posterior a pruebas de análisis del ADN.⁷⁵

6.8. ESTUDIO GENÉTICO Y CONSENSO

El análisis de ADN se utiliza principalmente para distinguir la amiloidosis AL de las formas hereditarias de amiloidosis. La amiloidosis sistémica hereditaria autosómica dominante es causada por mutaciones en los genes de TTR, cadena α del fibrinógeno A, lisozima, apolipoproteína A-I, apolipoproteína A2, gelsolina, cistatina C y beta-2-microglobulina. Es posible que no existan antecedentes familiares de amiloidosis debido a una penetrancia incompleta. Las características clínicas de la amiloidosis sistémica hereditaria pueden ser indistinguibles de las de la amiloidosis AL. La amiloidosis ATTR hereditaria se presenta con polineuropatía y/o miocardiopatía amiloide, y debería haber un umbral bajo para secuenciar el gen TTR en pacientes con este fenotipo. La

amiloidosis hereditaria de cadena α_2 del fibrinógeno A debe considerarse en cualquier paciente con una presentación exclusivamente renal y tiene una apariencia distintiva en la biopsia renal con afectación glomerular extensa en ausencia de amiloide extraglomerular significativo.⁷⁶

El diagnóstico de amiloidosis ATTR hereditaria se establece en un probando con: características clínicas, biopsia que muestra depósitos de amiloide que se unen a anticuerpos anti-TTR y la identificación de una variante patogénica heterocigótica en el gen TTR mediante pruebas genéticas moleculares de secuenciación, misma que identifica en más del 99% de los casos la presencia de la misma.²²

Los enfoques de pruebas genéticas moleculares pueden incluir pruebas de un solo gen y el uso de un panel multigénico. El análisis de secuencia de TTR detecta pequeñas deleciones/inserciones intragénicas y variantes de sitios de empalme, sin sentido y sin sentido. Mientras que el panel multigénico permitiría descartar a la vez diagnósticos diferenciales.

Aunque no existe como tal una relación genotipo-fenotipo si se han determinado fenotipos asociados con la amiloidosis hereditaria por transtiretina dependiendo de la variante patogénica encontrada. (Tabla 6)

Tabla 6. Fenotipo asociados a mutación en TTR1		
Tipo	Características	Genotipo
Neuropatía amiloide ATTR (polineuropatía amiloide familiar)	Inicial: <ol style="list-style-type: none"> 1. Polineuropatía sensitiva en piernas 2. Síndrome de túnel carpiano 3. Disfunción autonómica 4. Constipación y/o diarrea 5. Impotencia Tardía: <ul style="list-style-type: none"> · Cardiomiopatía · Opacidad vítrea · Glaucoma · Nefropatía · Síndromes neurológicos 	p.Val50Met
Amiloidosis cardiaca ATTR (Cardiomiopatía amiloide familiar)	<ul style="list-style-type: none"> · Cardiomegalia · Bloqueos de conducción · Arritmia · Dolor anginoso · Insuficiencia cardiaca congestiva · Muerte súbita 	p.Val142Ile
Amiloidosis leptomenígea ATTR/Angiopatía cerebral amiloide	<ul style="list-style-type: none"> · Episodios neurológicos transitorios focales · Hemorragia (intracerebral y/o subaracnoidea) · Demencia · Ataxia · Espasticidad · Crisis convulsivas · Psicosis · Hidrocefalia 	p.Asp38Gly

Tabla 6. Fenotipo asociados a mutación en TTR1. Tomado de: Sekijima, Y. (2001). Hereditary Transthyretin Amyloidosis.²²

Debido a que la penetrancia de la amiloidosis ATTR hereditaria no es del 100%, un individuo con una variante patogénica de TTR puede no presentar síntomas hasta la edad adulta tardía. La penetrancia puede variar según la variante, la región geográfica o el grupo étnico.²²

Modo de herencia y asesoramiento genético

La amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTR) se hereda de forma autosómica dominante. Lo que significa el siguiente riesgo para los miembros de la familia:

1. Padres de un probando

Algunas personas diagnosticadas con amiloidosis ATTR hereditaria tienen un padre afectado, por lo que de encontrar una variante patogénica se debe estudiar a ambos progenitores.

Un probando con amiloidosis ATTR hereditaria puede tener el trastorno como resultado de una variante patogénica de novo. Se desconoce la proporción de casos causados por una variante patogénica de novo.²²

2. Hermanos de un probando

El riesgo para los hermanos depende del estado genético de los padres, si uno de los padres del probando está afectado y/o se sabe que tiene una variante patogénica TTR, el riesgo para los hermanos es del 50%.

Si el probando tiene una variante patogénica TTR conocida que no se puede detectar en el ADN leucocitario de ninguno de los padres, se estima que el riesgo de recurrencia para los hermanos es del 1% debido a la posibilidad teórica de mosaicismo de la línea germinal de los padres.⁷⁹

3. Descendiente de un probando

Cada hijo de un probando que es heterocigoto para una variante patogénica de TTR tiene un riesgo del 50% de heredar la variante patogénica de TTR.

Pruebas predictivas (personas asintomáticas en riesgo)

Las pruebas predictivas para familiares en riesgo son posibles una vez que se ha identificado la variante patogénica TTR en un miembro de la familia afectada. Estas pruebas no son útiles para predecir la edad de inicio, la gravedad, el tipo de síntomas o la tasa de progresión en individuos asintomáticos.

Las pruebas predictivas en menores de 18 años asintomáticos en riesgo de padecer afecciones que aparecen en la edad adulta para las cuales el tratamiento temprano no tendría ningún efecto beneficioso sobre la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad, se consideran inapropiadas, principalmente porque niegan la autonomía del niño sin ningún beneficio convincente. Además, existe preocupación con respecto a los posibles efectos adversos nocivos para la salud que dicha información pueda tener en la dinámica familiar; el riesgo de discriminación y estigmatización en el futuro y la ansiedad que dicha información pueda causar. Por otro lado, en una familia con un diagnóstico establecido de amiloidosis ATTR hereditaria, es apropiado considerar la posibilidad de realizar pruebas a los individuos sintomáticos independientemente de su edad.²²

Pruebas prenatales y pruebas genéticas previas a la implantación

Una vez que se ha identificado la variante patogénica TTR en un miembro de la familia afectado, son posibles las pruebas prenatales para detectar un embarazo con mayor riesgo y las pruebas genéticas previas a la implantación para detectar amiloidosis ATTR hereditaria.²²

7. PRONÓSTICO Y PROGRESIÓN

La amiloidosis cardíaca es una enfermedad progresiva y potencialmente mortal. Aunque es una enfermedad poco común, su incidencia está aumentando, y se estima que representa aproximadamente el 5% de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.⁸⁰⁻⁸²

Factores Pronósticos

Varios factores han sido identificados como predictores importantes del pronóstico en pacientes con amiloidosis cardíaca. Entre ellos están incluidos la gravedad de la afectación cardíaca al momento del diagnóstico, la presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la concentración de péptido natriurético tipo B (BNP), troponinas y la presencia de fibrilación auricular.^{82,83}

Datos recientes muestran que los pacientes con una FEVI menor al 45% tienen una tasa de supervivencia a 5 años del 43%, en comparación con el 65% de aquellos con una FEVI mayor al 45%. Además, se observó que los pacientes con niveles de BNP superiores a 500 pg/mL tenían un riesgo de mortalidad 5 veces mayor en comparación con aquellos con niveles inferiores a este umbral.⁸⁴

La presencia de fibrilación auricular también se asoció con un peor pronóstico, con una tasa de supervivencia a 5 años del 40% en pacientes con fibrilación auricular en comparación con el 60% en aquellos sin esta arritmia.^{84,85}

La edad es otro factor pronóstico importante. Por ejemplo, se ha observado que, por cada aumento de un año en la edad, hay un aumento del 7% en el riesgo de mortalidad. Otros factores pronósticos importantes incluyen la presencia de disfunción renal y presión arterial sistólica baja.^{84,41}

El tipo de amiloidosis también tiene un impacto significativo en el pronóstico. La amiloidosis AL, asociada con la acumulación de cadenas ligeras de inmunoglobulina, tiende a tener un pronóstico más desfavorable en comparación con la amiloidosis TTR, asociada con la transtiretina. Se estima que la supervivencia media en la amiloidosis AL es de aproximadamente 12 a 18 meses después del diagnóstico, mientras que en la amiloidosis ATTR, la supervivencia puede ser más prolongada, con una media de 3 a 5 años.^{81-84,86}

Evaluación de la Progresión

La evaluación de la progresión de la amiloidosis cardíaca implica una combinación de pruebas de imagen y biomarcadores.⁸⁷ Niveles elevados de BNP se correlacionan con una mayor carga de amiloide y una mayor probabilidad de eventos cardiovasculares adversos. Por ejemplo, se ha observado que cada incremento de 100 pg/mL en los niveles de BNP se asocia con un aumento del 25% en el riesgo de mortalidad.⁸⁶

Por otro lado, las troponinas cardíacas, consideradas marcadores de lesión miocárdica, dentro del contexto de amiloidosis cardíaca, cuando elevadas se asocian con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca descompensada, arritmias malignas y muerte súbita. Se ha observado que los pacientes con niveles elevados de troponina tienen un riesgo relativo de eventos cardiovasculares adversos mayor en comparación con aquellos con niveles normales.⁸⁴

En relación a técnicas de imagen, la ecocardiografía es una herramienta fundamental para evaluar la morfología y la función cardíaca en pacientes con amiloidosis. Se ha observado que la espesura de la pared del ventrículo izquierdo (VI) y la fracción de eyección son predictores independientes de mortalidad. Por ejemplo, una espesura del VI ≥ 15 mm se ha asociado con un aumento significativo en la mortalidad a cinco años.⁸³

La resonancia magnética cardíaca (RMC) proporciona información adicional sobre la morfología cardíaca y la distribución del amiloide. Se ha demostrado que la presencia de realce tardío con gadolinio en la RMC es un predictor independiente de mortalidad en estos pacientes.⁸³

Por otro lado, la gammagrafía con pirofosfato ofrece una evaluación rápida y no invasiva de la carga de amiloide en el corazón, lo que facilita el diagnóstico temprano y la estratificación del riesgo en pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca. Además, puede utilizarse para el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la evaluación de la respuesta al tratamiento.⁸⁸

7.1. PRONÓSTICO A CORTO Y LARGO PLAZO

El pronóstico a corto plazo en la amiloidosis cardíaca está influenciado por la presencia de insuficiencia cardíaca descompensada, arritmias ventriculares malignas y eventos cardiovasculares agudos. Se ha observado que el 40% de los pacientes con amiloidosis cardíaca presentaban al menos un evento cardiovascular agudo en el primer año después del diagnóstico, lo que se asoció con una mortalidad significativamente más alta.⁸⁸

A largo plazo, la progresión de la enfermedad y el desarrollo de insuficiencia cardíaca refractaria son los principales determinantes de la mortalidad en la amiloidosis cardíaca. Se estima que la supervivencia media después del diagnóstico de insuficiencia cardíaca refractaria es de aproximadamente seis meses.⁴¹

Es fundamental destacar que el tratamiento específico de la amiloidosis cardíaca ha evolucionado considerablemente en los últimos años, con enfoques terapéuticos dirigidos tanto a la enfermedad subyacente como a las complicaciones cardíacas. Terapias como tafamidis, acoramidis, inotersen, patisiran, diflunisal y agentes quimioterapéuticos han demostrado eficacia en la estabilización de la transtiretina amiloide y la mejora de los síntomas cardíacos en pacientes con amiloidosis hereditaria o senil.⁸⁹

Tabla 7. Propuestas para la estadificación de la amiloidosis ATTR mediante biomarcadores.

Propuesta de estadificación	Forma de Amiloidosis	Punto de corte de Biomarcadores	Estadificación	Sobrevida media (meses)
Grogan et al. (2016)	ATTRwt	NT-proBNP > 3.000 ng/L Troponina-T ≥ 0,05 µg/L	Estadio I NT-proBNP < 3.000 ng/L TncT < 0,05 µg/L Estadio II NT-proBNP o TncT por encima del punto de corte Estadio III NT-proBNP y TncT por encima del punto de corte	Estadio I = 66 Estadio II = 40 Estadio III = 20
Gillmore et al. (2018)	ATTRwt ATTRh	NT-proBNP > 3.000 ng/L TFG < 45 mL/min	Estadio I NT-proBNP < 3.000ng/L y TGF ≥ 45mL/min Estadio II NT-proBNP > 3.000 ng/L o TFG < 45 mL/min Estadio III NT-proBNP > 3.000 ng/L y TFG < 45 mL/min	Estadio I = 69,2 Estadio II = 46,7 Estadio III= 24,1

ATTRwt: amiloidosis ATTR de tipo salvaje; ATTRh: amiloidosis ATTR hereditaria; NT-proBNP: péptido natriurético pro-tipo B N-terminal; TFG: tasa de filtrado glomerular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
Tomado de: Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis.⁸⁸

Tabla 8. Estadificación pronóstica de amiloidosis AL, siguiendo los criterios revisados por la Clínica Mayo.

Valor de corte dos biomarcadores	Estadificación según el número de biomarcadores con valores altos	Sobrevida media
Troponina-T \geq 0,025 ng/mL NT-proBNP > 1.800 pg/mL DCL > 18mg/dL	Estadio I: sin biomarcadores Estadio II: 1 biomarcador Estadio III: 2 biomarcadores Estadio IV: 3 biomarcadores	94 meses 40 meses 14 meses 6 meses

DCL: diferencia en la dosis de cadenas ligeras; NT-proBNP: péptido natriurético pro-tipo B N-terminal.
Tomado de: Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis.⁸⁸

Tabla 9. Parámetros de exámenes de imagen con valor pronóstico de amiloidosis cardíaca ATTR.

Ecocardiograma	Cintilografía con ^{99m} Tc-pirofosfato	Resonancia magnética cardíaca
<input type="checkbox"/> FEVE <input type="checkbox"/> FCM <input type="checkbox"/> SGL Apical Sparing <input type="checkbox"/> Stroke Volume	Relación C/LC \geq 1,6	<input type="checkbox"/> Volumen de eyección indexado <input type="checkbox"/> Realce tardío con gadolinio <input type="checkbox"/> Volumen extracelular <input type="checkbox"/> T1 nativo

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FCM: fracción de acortamiento miocárdica; SGL: deformación longitudinal global; SVI: índice de volumen sistólico; C/LC: relación del corazón y lado de la región torácica contralateral.
Tomado de: Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis.⁸⁸

7.2. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN LA AMILOIDOSIS AL

El grado de afectación cardíaca es el factor más relevante para el pronóstico de la amiloidosis AL. En consecuencia, todos los sistemas de estratificación ampliamente utilizados incorporan biomarcadores séricos cardíacos. El más utilizado en la práctica es el modelo europeo del año 2015 modificado del modelo de la Clínica Mayo publicado en el año 2004.⁹⁰ Tabla 10. Otros factores que parecen desempeñar un papel importante en el pronóstico incluyen la edad, las comorbilidades, el estado funcional, la citogenética de alto riesgo, la presencia de t(11:14) y el porcentaje de células plasmáticas (>20%) en la médula ósea.⁷⁰ En 2014, investigadores europeos identificaron y validaron el sistema de estratificación renal en Pavia y Heidelberg y los criterios para la evaluación temprana de la respuesta renal, y progresión. Este sistema de puntuación incluía dos parámetros: proteinuria > 5 g/24 horas y tasa de filtración glomerular estimada < 50 ml/min. La proteinuria por debajo y la tasa de filtración glomerular por encima de los umbrales indicaron un riesgo bajo, mientras que la proteinuria alta y la tasa de filtración glomerular estimada baja indicaron un riesgo alto de progresión a diálisis, respectivamente.⁹⁰

Tabla 10. Sistemas de estratificación de riesgo más utilizados en Amiloidosis AL.

Sistemas de Estratificación	Marcadores y Umbrales	Estadios
Mayo Clinic estándar	NT-proBNP > 332 ng/L Troponina T > 0.035 ng/mL (o Troponina I > 0.01 ng/mL)	1. No hay marcadores por encima del corte 2. Un marcador por encima del corte 3. Ambos marcadores por encima del corte
Estadificación Europea de Compromiso Cardíaco Avanzado	Mayo Clinic Standard Stage III mas Presión sistólica < 100 mmHg NT-proBNP > 8500 ng/L	1. No hay factores de alto riesgo 2. Un factor de alto riesgo 3. Dos factores de alto riesgo
Mayo Clinic Revisado / Actualizado	NT-proBNP > 1800 ng/L Troponina T > 0.25 ng/mL dCCL > 180 mg/L*	1. No hay marcadores por encima del corte 2. Un marcador por encima del corte 3. Dos marcadores por encima del corte 4. Tres marcadores por encima del corte
Renal de Pavia y Heidelberg	TFG < 50 ml/min por 1,73 m ² Proteinuria > 5 g/24h	1. Tanto eGFR arriba como proteinuria debajo de los puntos de corte 2. TFG por debajo o proteinuria por encima de los puntos de corte 3. Tanto TFG por debajo como proteinuria por encima de los puntos de corte

dCCL: diferencia entre cadena ligera libre circulante implicada (amiloidogénica) y no involucrada; NT-proBNP, N terminal péptido pro-natriurético tipo B; TFG: Tasa de filtración glomerular. Tomado y modificado de Duarte et.7

Tabla 11. Supervivencia según la estratificación de riesgo y grado de infiltración de células plasmáticas en médula ósea en Amiloidosis AL.

Estadios	Clasificación más utilizadas en la actualidad	Supervivencia	Pacientes
Bajo Riesgo	Mayo estándar I o Mayo actualizado I CPMMO < 10%	26-94 meses	10-15%
Riesgo Intermedio	Mayo estándar II o Mayo actualizado II-III (NT proB-NP < 8500pg/L) CPMMO < 10%	14-40 meses	25-30%
Riesgo Alto	Mayo estándar III o Mayo actualizado III-IV (NT proB-NP < 8500pg/L) CPMMO > 10% sin criterios de MM	9-20 meses	25-30%
Muy Alto Riesgo	Mayo estándar III o Mayo actualizado IV (NT proB-NP < 8500pg/L) CPMMO > 10% y criterios de MM	3-6 meses	10-15%

Recomendaciones para la estratificación/estadificación del riesgo de amiloidosis cardíaca y el seguimiento de la respuesta al tratamiento y/o progresión de la enfermedad.

Recomendaciones	Clase de recomendación y nivel de evidencia
Estratificar el riesgo de pacientes mediante sistemas de estadificación validado, incluidos biomarcadores como BNP/NT-ProBNP y/o troponinas	IB
Monitorar el progreso y/o respuesta al tratamiento específico utilizando ecocardiograma o resonancia magnética cardíaca y biomarcadores	IC

8. TRATAMIENTO DE AMILOIDOSIS

8.1. TRATAMIENTO DE AMILOIDOSIS CARDIACA SUBTIPO AL

El diagnóstico temprano es fundamental ya que permite un tratamiento rápido. El objetivo es atacar al clon subyacente con el objetivo de detener la producción de cadenas ligeras y la formación anormal de fibrillas, limitando el depósito en órganos y potencialmente facilitando su reabsorción.

8.1.1. FARMACOLÓGICO

TERAPIA DE INDUCCIÓN DE PRIMERA LÍNEA

Antes de la llegada de los agentes dirigidos contra CD38, ensayos clínicos investigaron el papel de los regímenes basados en bortezomib, que finalmente se establecieron como el estándar de tratamiento, siendo el régimen más utilizado la combinación de Ciclofosfamida (alquilante), Bortezomib (inhibidor de proteasoma) y Dexametasona, esquema CyBorD.⁹²

Al demostrarse la gran efectividad del anticuerpo monoclonal anti CD38 Daratumumab en otras neoplasias de células plasmáticas, actualmente la terapia de elección para pacientes con amiloidosis AL de reciente es diagnóstico es la combinación de cuatro drogas (Daratumumab, Ciclofosfamida, Bortezomib y Dexametasona). La base para este enfoque es el estudio fase III ANDROMEDA.⁹²

La combinación de daratumumab-CyBorD condujo a una mayor frecuencia de respuestas hematológicas completas (53,3% frente a 18,1%) y mejor supervivencia libre de deterioro orgánico importante o progresión hematológica comparado con CyBorD solo.

En pacientes que son elegibles para recibir trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas ASCT, se recomienda la terapia de inducción con 2 a 4 ciclos de daratumumab-CyBorD y evaluar la respuesta. En pacientes que alcanzan una muy buena respuesta parcial VGPR o mejor respuesta, se considera diferir el trasplante y continuar mantenimiento con Daratumu-

mab por 2 años. En el caso de alcanzar respuesta parcial, se recomienda 2 ciclos adicionales de Daratumumab- CyborD y proceder al ASCT. En el contexto de una enfermedad progresiva, se recomienda pasar a una segunda línea de terapia.⁹² Existe evidencia limitada sobre el uso de primera línea de inhibidores de proteasoma (PI) e inmunomoduladores (IMiD) de nueva generación como carfilzomib, ixazomib y lenalidomida. Se evita estos agentes en primera línea debido al mayor potencial de cardiotoxicidad y evidencia no concluyente de su eficacia. El uso de Venetoclax en pacientes con translocación t(11:14) positivos es una estrategia prometedora que se encuentra actualmente bajo investigación clínica.⁹² Melfalán junto con dexametasona fue el estándar de atención de la amiloidosis AL durante muchos años en pacientes no candidatos a ASCT. Un estudio reciente de fase III comparó la adición de bortezomib a melfalán-dexametasona y encontró que el triplete de bortezomib-melfalán-dexametasona mejoró la respuesta hematológica y la supervivencia global.⁹²

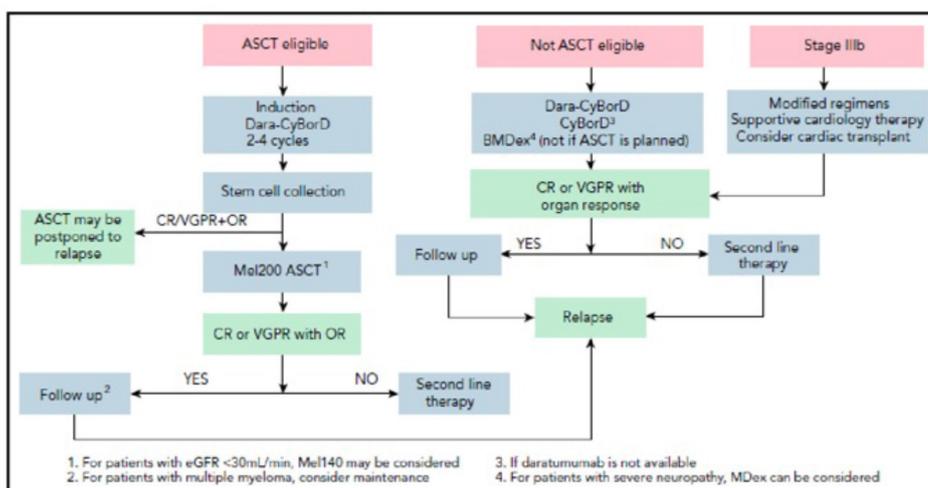


Figura 6. Tomado de Palladini, G., & Merlini, G. (2022). How I treat AL amyloidosis. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 139(19), 2918-2930.⁹²

Tabla 12. CRITERIOS DE RESPUESTA Y PROGRESIÓN

RESPUESTA HEMATOLÓGICA	CRITERIOS
Respuesta completa	Deben cumplirse ambos criterios: Ausencia de cadenas ligeras amiloidogénicas (libres o como parte de una inmunoglobulina) definida como una inmunofijación negativa tanto en suero como en orina. Una ratio de cadenas ligeras libres dentro del rango de referencia o una concentración de cadenas ligeras no envuelta mayor que la concentración de la cadena envuelta con o sin un ratio anormal de cadenas ligeras libres.
Muy buena respuesta parcial MBRP	Diferencia entre cadenas ligeras libres < 40 mg/L
Respuesta parcial	Disminución de la diferencia entre cadenas ligeras >50%
No respuesta	Menos que una respuesta completa
RESPUESTA ORGÁNICA	
Respuesta cardíaca	Disminución del NT-Pro-BNP >30% y 300 ng/L (Si el basal fue >650 ng/L)
Respuesta renal	Disminución de al menos 30% de proteinuria o a menos de 0,5 g/24h, en ausencia de progresión renal definida como una disminución >25% en la tasa de filtrado glomerular.
Respuesta hepática	50% de disminución del valor de fosfatasa alcalina o disminución radiográfica del tamaño del hígado ≥ a 2 cm

Tomado de: Palladini, G., & Merlini, G. (2022). How I treat AL amyloidosis. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 139(19), 2918-2930.⁹²

8.1.2. TRASPLANTE DE MÉDULA

TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS (ASCT)

El papel del ASCT en el tratamiento de la amiloidosis AL ha evolucionado durante las últimas dos décadas. Solo una minoría de pacientes son elegibles debido al extenso daño de órganos blanco en el momento del diagnóstico. La mejor selección de pacientes y aplicación específica de marcadores sustitutos de la función cardíaca (NYHA menor a III, baja puntuación en score de fragilidad) ha llevado a una mejor supervivencia.⁹²

Un estudio de un solo centro análisis retrospectivo de 499 pacientes sometidos trasplante en la Clínica Mayo entre 1996 y 2011 determinó que el 25% de los pacientes que recibían altas dosis de Melfalán seguido de ASCT con un Nivel de NT-proBNP de . 5.000 pg/ml murieron en 11 meses, se postuló que este biomarcador junto con un nivel de troponina T mayor de 0,06 ng/ml sirve como criterio de exclusión para el procedimiento.

En el estudio retrospectivo más grande realizado a la fecha, se realizó una revisión exhaustiva de los datos del CIBMTR que abarcan 1.536 trasplantes ocurridos entre 1995 y 2012 revelaron que la mortalidad a los 30 y 100 días había disminuido del 11% y el 20% entre 1995 y 2000 al 3% y 5% de 2007 a 2012, respectivamente.⁹²

La SG de 5 años fue del 77%, encontrándose como factores de riesgo para tener un mal resultado a la afectación cardíaca, mal rendimiento estado, función renal deficiente, dosis reducida de melfalán y recibir trasplante en un centro de bajo volumen.

El ensayo HOVON104 evaluó ASCT después de cuatro ciclos de Inducción basada en bortezomib en 50 pacientes en Europa una SG estimada a 3 años en el 86% y tasa de respuesta cardíaca del 72% en 2 años.⁹²

En resumen se considerará candidatos a consolidación con ASCT a pacientes sin evidencia afectación cardíaca avanzada (estado clínico, fracción de eyección, biomarcadores , hipotensión) quienes no hayan alcanzado muy buena respuesta parcial MBRP a la terapia de inducción.

8.1.3. AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR DE LA QUIMIOTERAPIA.

Uno de los pilares del tratamiento de la Amiloidosis AL consiste en la Quimioterapia (QT) dirigida a abolir la discrasia de células plasmáticas amiloidogénicas. Durante el tratamiento es de vital importancia el seguimiento con un cardiólogo especialista que pueda ver a los pacientes en intervalos frecuentes para evaluar posibles efectos secundarios a la QT y ajustar su medicación concomitante de ser necesario.¹⁴⁵

Al referimos a la QT podemos decir que los inhibidores del proteasoma (IP) son la columna vertebral de los tratamientos combinados para pacientes con amiloidosis AL, específicamente el bortezomib. La combinación de bortezomib con ciclofosfamida y dexametasona se ha establecido como el estándar de atención.¹⁴⁶ La combinación de bortezomib, melfalán y dexametasona también se ha visto ser efectivo. El estudio ANDROMEDA indicó que la adición de daratumumab (un anticuerpo monoclonal) a bortezomib con ciclofosfamida y dexametasona mejoró aún más las tasas de respuesta en pacientes con amiloidosis AL no tratados previamente.¹⁴⁷ Cabe mencionar que los pacientes con amiloidosis AL y con afectación cardíaca avanzada pueden no tolerar las dosis estándar de bortezomib por lo que generalmente se propone realizar modificaciones en la dosis.¹⁴⁸

La toxicidad cardiovascular que puede presentarse incluye insuficiencia cardíaca, hipertensión, arritmias y síndromes coronarios agudos (Tabla 1). La miocarditis inducida por bortezomib representa una toxicidad poco común, pero reversible. El mecanismo por el cual inducen cardio toxicidad aún no es bien comprendido, Sin embargo posiblemente esté en relación con el estrés oxidativo inducido por IP dentro de los miocitos, la inhibición del proteosoma o la disfunción endotelial transitoria.¹⁴⁹

Tabla 13. Tratamiento Amiloidosis AL – Toxicidad Cardiovascular

Tratamiento Amiloidosis AL – Toxicidad Cardiovascular							
	HTN	HG/DM	FC	FA	IM	VTE	PH
Ciclofosfamida			++	+++			
Melfalán			+++	++++			
Bortezomib	+++	++	++	++	+	++	+
Daratumumab	+++	+++		+++			

+ Raro; ++ Poco común; +++ Común; ++++ Muy Común

HTN: Hipertensión, HG: Hiperglucemia, DM: Diabetes Mellitus, FC: Falla Cardíaca, FA: Fibrilación atrial, IM: Infarto del Miocardio, TEV: Tromboembolismo Venoso, HP: Hipertensión Pulmonar. Adaptado de: 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology.149

El manejo de la toxicidad cardiovascular de los IP implica identificar a los pacientes en riesgo, diagnosticar la toxicidad tempranamente a nivel preclínico y ofrecer cardioprotección caso sea necesario. Actualmente los grupos de consenso de expertos recomiendan los biomarcadores cardíacos y de imágenes para monitorear la toxicidad cardiovascular (Figura 1) 2. Un esquema común consta de 3 a 6 visitas mensuales con ECG, análisis de sangre completos (incluidos péptidos natriuréticos y troponina cardíaca) y vigilancia ecocardiográfica durante el tratamiento con IP.149

8.2. TRATAMIENTO DE AMILOIDOSIS CARDIACA SUBTIPO TTR

Al abordar el tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina (aTTR), es crucial tener en mente dos objetivos principales:

- 1) Prevención de complicaciones.
- 2) Detener o retrasar la producción y depósito amiloide mediante un tratamiento específico.

En cuanto al primer punto, que se detalla más adelante, nos referimos principalmente a complicaciones relacionadas con la insuficiencia cardíaca (IC), arritmias, disturbios de conducción, eventos tromboembólicos, disfunción renal y valvulopatías como la estenosis aórtica.

Centrándonos en el aspecto central, el objetivo de detener o retrasar la deposición de TTR implica el uso de fármacos que reducen o inhiben la producción de la proteína precursora de amiloide (supresores o silenciadores) o estabilizan las fibrillas de amiloide. Es fundamental destacar que el diagnóstico precoz es esencial, ya que se ha demostrado que los tratamientos son más efectivos en etapas tempranas de la enfermedad.

Los fármacos disponibles se dividen en dos categorías principales: estabilizadores y supresores. Entre los estabilizadores se encuentran el tafamidis, acoramidis y diflunisal, mientras que los supresores incluyen patisirán, vutisirán a través de ARNm de interferencia y el inotersen y eplotersen por medio de oligonucleótidos antisentido.9,12,14,93-97(ver figura 7)

8.2.1. SUPRESORES DE SÍNTESIS DE TTR

Los supresores surgieron como una excelente opción de tratamiento para la AC. El patisirán, un agente ARN de interferencia dirigido al ARNm de TTR, demostró reducir los niveles de TTR y mejorar la neuropatía en un ensayo controlado aleatorio. Por otro lado, en otro ensayo aleatorizado específicamente en paciente con comprometimiento cardíaco, la infusión intravenosa de 0,3 mg/kg cada 3 semanas en un seguimiento promedio de 12 meses fue superior a placebo en cuestión al criterio de valoración de calidad de vida.98

Otro enfoque son los oligonucleótidos antisentido, como el inotersen, que también reducen los síntomas neurológicos, aunque asociados con eventos adversos graves y poco frecuentes como glomerulonefritis y trombocitopenia. En este contexto, surge el eplotersen, una alternativa al inotersen, el cual está siendo estudiado en el ensayo CardioTTRansform para evaluar su efectividad en la mortalidad e internaciones por causa cardiovascular. (NCT04136171) Es importante destacar que el eplotersen ha demostrado reducir los síntomas neurológicos con una seguridad mejorada en comparación con el inotersen, con una dosis de 45 mg SC cada 4 semanas.99

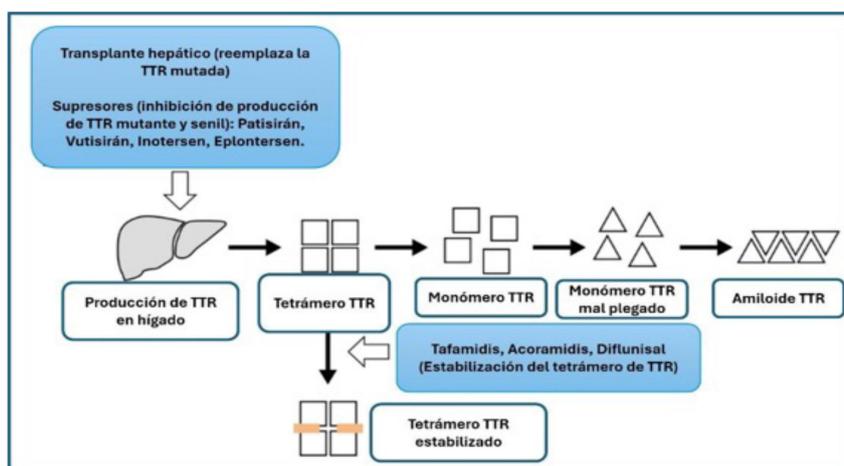


Figura 7. Mecanismo de acción de los diferentes fármacos utilizados en amiloidosis.

Adaptado de JCS 2020 guidelines.94

8.2.2. Estabilizadores de TTR

En la fisiopatología de la AC-TTR, se produce una alteración en el acoplamiento de la proteína, generando su disociación en monómeros, mal plegamiento, polimerización y deposición. Esta alteración está bien documentada en portadores de AC-TTR de forma hereditaria (A-TTRh). Los estabilizadores, como el tafamidis, se unen al sitio de unión de tiroxina de TTR, estabilizando su estructura y evitando su deposición.

El tafamidis ha demostrado reducir la progresión de la enfermedad neuropática central y periférica, así como la mortalidad por todas las causas (NNT de 8) y de causa cardiovascular, así como las hospitalizaciones relacionadas (NNT 4) tanto en A-TTRh como en el subtipo senil (A-TTRs). Con relación a este último, la dosis utilizada fue de 80 mg en la forma de meglumina (61 mg forma de tafamidis), cuando la dosis de 20 mg fue utilizada el beneficio se mantuvo, sin embargo, el tiempo promedio esperado fue de 18 meses. Otros estabilizadores incluyen el diflunisal y el recientemente probado acoramidis, que mostraron superioridad frente a placebo en varios parámetros en varios estudios.89,97-102

Un enfoque especial se debe dar al diflunisal, ya que debido al costo de la terapia con tafamidis, resulta una buena alternativa cuando es usado adecuadamente, tal y como fue evidenciado en un ensayo aleatorizado, disminuyendo la progresión de la neuropatía periférica. Por otro lado, en el escenario cardiológico, existen estudios sobre el beneficio de diflunisal, pero de menor calidad. Con relación a este último, debemos usarlo con precaución en pacientes con clearance de creatinina < 45 ml/min/m² y aquellos con antecedente de úlcera gástrica, ya que es un antiinflamatorio no esteroide.

Otro de los estabilizadores recientemente evaluados en estudios de fase 3 es el acoramidis, la cual es una pequeña molécula que imita la mutación protectora de TTR (Thr119Met) y se une selectivamente al tetrámero de TTR para prevenir la desestabilización de la proteína transportadora y la formación de amiloide que causa AC-TTR. Así fue demostrado en un estudio aleatorizado que incluyó 632 pacientes con una media de seguimiento de 30 meses, con una dosis de 800 mg BID, y fue superior versus placebo con relación a mortalidad por todas las causas, internaciones de causa cardiovascular, Nt-ProBNP y test de caminata de 6 minutos.103

Tabla 13. Resumen de las principales indicaciones del tratamiento farmacológico en pacientes con amiloidosis cardiaca

Recomendaciones	Clase de recomendación y nivel de evidencia
Tafamidis 80 mg/día para el tratamiento de AC-TTR de pacientes en NYHA I-II para reducción de mortalidad, hospitalizaciones y mejora de la calidad de vida, excepto para pacientes con disfunción hepática o renal grave (TFG < 25 ml/min/m ²).	IB
Tafamidis 80 mg/día para el tratamiento de AC-TTR de pacientes en NYHA III para reducción de mortalidad, hospitalizaciones y mejora de la calidad de vida, excepto para pacientes con disfunción hepática o renal grave (TFG < 25 ml/min/m ²).	IIa B
Diflunisal 200 mg BID para el tratamiento de AC-TTR para reducción de mortalidad, cuando no hay disponibilidad de estabilizadores de TTR.	IIb B
Patisirán 0.3 mg/kg IV cada 3 semanas para el tratamiento de AC-TTR para mejora de calidad de vida y no mortalidad.	IIa B

8.2.3. ELIMINACIÓN DE DEPÓSITOS DE AMILOIDE

EPIGALOCATEQUINA 3-GALATO (EGCG)

Es una catequina, antioxidante polifenólico procedente del té verde (4); ha sido utilizado para inhibir la formación de fibrillas de amiloide en pacientes con amiloidosis de tipo wild-type, en un estudio realizado en 25 pacientes, observando una disminución significativa de la masa miocárdica del VI en un 6% (de 196g frente a 180g), espesor de la pared observada mediante RMC tras el consumo de al menos 1 año de 600mg de EGCG. Esto supone su uso para eliminación de depósitos de amiloide.104

Otro estudio pequeño reportado por Kriste et al, informa el resultado de un estudio observacional realizado en 19 pacientes

con miocardiopatía hipertrofica tras 12 meses de observación antes y después del consumo de EGCG, encontrando una disminución media del 12,5% de la masa miocárdica.^{105,106}

DOXICICLINA TUDC/UDCA

La utilidad de doxiciclina y tauroursodesoxicólica (TUDCA) ha sido estudiada para determinar la degradación de TTR.¹⁰⁷ En un estudio de 40 pacientes (el de mayor número de población) se obtuvo disminución del Nt-ProBNP, con mejoría del Strain a 12 meses del tratamiento (1). Todos los estudios realizados demuestran la presencia de reacciones cutáneas, y de otros efectos secundarios que ha llevado a discontinuar el tratamiento como fotosensibilidad y molestias gastrointestinales.¹⁰⁷

ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-SAP

La administración de anticuerpos anti humano SAP en ratones con depósitos de amiloide se encuentra en investigación.¹⁰⁷ El resultado de la unión a epítomos específicos y formas mal plegadas de TTR que promueven la eliminación por fagocitosis, trae como resultado la eliminación de los depósitos viscerales masivos de amiloide sin efectos adversos.¹⁰⁷ Es una terapia en vías de desarrollo e investigación.

8.2.4. TRASPLANTE HEPÁTICO

El número total de trasplantes de hígado por amiloidosis TTR supera los 350 según el Registro Mundial de Trasplantes FAP (FAP-WTR), pero las cifras probablemente sean mayores porque algunos centros no han notificado sus casos⁽¹⁰⁾. La mayor parte de trasplantes hepáticos realizados en pacientes con amiloidosis por TTR son aquellos con la mutación ATTRValMet, considerados por lo tanto candidatos para este tipo de trasplante. Dentro de las consideraciones tras los registros de trasplante hepático se considera necesario realizar bajo una selección estricta de los pacientes y en fases iniciales de la enfermedad.¹⁰⁸

Un índice de masa corporal bajo, larga duración de la enfermedad, predominio de síntomas cardíacos y ciertas mutaciones resultan en un peor pronóstico. Como factores pronóstico favorables incluyen: una edad temprana (<50 años)⁽¹¹⁾, curso corto de la enfermedad, pocos síntomas cardiovasculares, buen estado nutricional y los catalogados como moderadamente avanzados.^{108,109}

8.2.5. TRASPLANTE CARDIACO

En una revisión sistemática sobre los resultados de trasplante cardíaco en pacientes con ATTR, de 22 estudios que examinaron a 42 951 pacientes, de estos 1329 fueron sometidos a trasplante cardíaco aislado. Fueron agrupados los resultados de 123 pacientes que se analizaron finalmente con resultados favorables, con una supervivencia media de 4,33 años.¹¹⁰ Con los avances actuales en los tratamientos en combinación con un enfoque multidisciplinario y una cuidadosa selección de pacientes, los pacientes sometidos a un trasplante de corazón por amiloidosis pueden obtener resultados alentadores en la era actual, tanto los pacientes con amiloidosis AL como ATTR.^{110,111}

9. TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA SECUNDARIA A AMILOIDOSIS CARDIACA

9.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Como se ha visto en los capítulos previos la amiloidosis al ser una enfermedad multisistémica afecta al corazón con depósito de amiloide, así mismo al sistema nervioso autónomo, ocasionando disautonomía, lo que es importante considerar en el tratamiento medicamentoso en los pacientes que evolucionan a insuficiencia cardíaca (IC).^{56,88,112}

Esta miocardiopatía infiltrativa produce fisiopatológicamente rigidez del miocardio debido al depósito tisular de proteínas fibrilares insolubles. Dado este depósito de amiloide en el miocardio, la manifestación inicial será como un síndrome restrictivo, con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC FEVp), que al progresar llegará a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC FEVr).^{88,112}

La IC clínica surge de una respuesta cardíaca inadecuada a la necesidad de aumentar el gasto cardíaco, en relación a una depresión del volumen sistólico por la relación presión-volumen inadecuada del ventrículo izquierdo, o por una respuesta cronotrópica comprometida por la frecuencia sinusal o bloqueos de conducción auriculoventricular.¹¹³

Los pacientes requerirán medicación que modifique su pronóstico, sin embargo la optimización terapéutica es un desafío dada la poca tolerancia y los frecuentes efectos adversos en esta población por las particularidades en su fisiopatología.^{56,113}

DIURÉTICOS

Los diuréticos, inicialmente los diuréticos de asa, ayudan en el mantenimiento de la euvolemia y la precarga en pacientes que presentan sobrecarga; en pacientes en todos los espectros de IC. Se debe tener presente que dada la restricción ventricular en este tipo de pacientes, el uso de dosis excesivas puede ser deletéreo llevando a hipotensión.⁸⁸

Pueden asociarse al tratamiento los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y finalmente a diuréticos tiazídicos en aquellos pacientes con resistencia, conforme el bloqueo secuencial de la nefrona lo amerite.¹⁸

BLOQUEO DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

En pacientes con IC FEVlr el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona debe ser paulatino y con cautela, utilizando dosis bajas ya que dada la disfunción autonómica, los pacientes pueden presentar hipotensión y fatiga. Aimo et al. observaron, en un estudio retrospectivo unicéntrico con 99 pacientes con AC (33% con amiloidosis AL y 67% con amiloidosis TTR) que los IECA/ARAII y los antagonistas mineralocorticoides (ARM) se pueden utilizar de forma segura, ajuste de dosis paulatino, si no existen contraindicaciones.⁸⁸

En pacientes con IC FEVlp con amiloidosis cardíaca e hipertensión arterial se puede considerar el uso de ARA II e IECA, individualizando cada caso.¹¹³

Con respecto al uso de sacubitril-valsartán en IC, no se disponen de estudios específicos en pacientes con AC, sin embargo se infieren los resultados y beneficios en pacientes con IC FEVlr; desde el estudio PARADIGM-HF el resultado más impactante fue la reducción de la mortalidad global del 16%, NNT de 35 pacientes. El beneficio en la muerte cardiovascular se verificó en las dos causas principales: muerte súbita y progresión de la IC. En ambos casos, la reducción fue cercana al 20% por lo que se puede utilizar con cautela para evitar la hipotensión.¹¹⁴

En los pacientes con IC FEVlp, en el estudio PARAGON-HF que incluyó 4.796 participantes con FEVI \geq 45%, péptidos natriuréticos elevados y clase funcional NYHA II a IV. No se encontró beneficio en términos de mortalidad cardiovascular y/u hospitalización por IC. Sin embargo, en un análisis preespecificado, se vio reducción del resultado combinado en participantes de sexo femenino y en los pacientes con FEVI $<$ 57%. Estos resultados sugieren que sacubitrilo-valsartán podría ser una alternativa para poblaciones con IC FEVlp con síntomas de difícil control evaluando su tolerancia.¹¹⁵

Se postulaba que sacubitril limitaba la degradación de fibrillas de amiloide debido a la inhibición de la neuropeptidasa neutra y de ahí su potencial riesgo de uso en pacientes con amiloidosis sin embargo no ha sido comprobado dicha hipótesis.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA (ISGLT-2)

En los pacientes con IC, el uso de ISGLT-2 ha sido aprobado para todo el espectro de IC dado el resultado positivo de los estudios tanto de dapagliflozina (DAPA-HF en IC FEVlr y DELIVER en IC FEVlp) como de empagliflozina (EMPEROR REDUCED en IC FEVlr y EMPEROR PRESERVED en IC FEVlp).^{116, 117}

El estudio SOLOIST-WHF reclutó una población de pacientes con diabetes tipo 2 y hospitalización reciente por IC y probaron sotagliflozina versus placebo, verificando una reducción significativa en el resultado de muerte cardiovascular y contractilidad o deformación cardíaca, en los que se evaluaron también casos de AC-AL.¹¹⁸

Con respecto a la descongestión en la IC aguda se evaluaron los efectos de este grupo de fármacos, específicamente empagliflozina versus placebo; con una mejoría temprana, efectiva y sostenida de los síntomas en el grupo tratado con empagliflozina.¹¹⁹

Existen resultados positivos en pequeñas series de casos en mundo real sobre el uso de ISGLT-2 en insuficiencia cardíaca en pacientes con ACTTR, en pacientes tratados con dapagliflozina, con reducción de biomarcadores (NT-proBNP), masa ventricular entre otros aspectos.¹¹⁵

BETA-BLOQUEADORES

Los pacientes con AC desarrollan un reflejo compensatorio para compensar el volumen sistólico bajo; los betabloqueantes pueden alterar este mecanismo y pueden alterar el gasto cardíaco, que depende en gran medida de la respuesta cronotrópica, lo que hace que sean poco tolerados en estos pacientes. Por lo que su uso en pacientes con IC FEVlr debe ser con cautela y reservado más para pacientes con fibrilación auricular; lo mismo sucede en pacientes con IC FEVlp que presentan fibrilación auricular.⁸⁸

Bloqueadores de canales de calcio

Se debe evitar el uso de los bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos debido a su acción cronotrópica e inotrópica negativa asociadas a hipotensión inclusive choque cardiogénico. En pacientes con amiloidosis AL, el uso de estos, se contraindica debido a que pueden unirse a las proteínas fibrilares de amiloide, produciendo disturbios avanzados de conducción.⁹

DIGOXINA

Se la puede utilizar en pacientes con IC más fibrilación auricular con requerimiento de control de la respuesta ventricular. Su uso debe ser con cautela, para controlar la frecuencia cardíaca y para mejora del desempeño cardíaco en casos de amiloidosis por transtiretina y amiloidosis AL. No obstante debe realizarse un seguimiento estrecho en niveles de digoxinemia para evitar la intoxicación digitálica con los efectos deletéreos que conlleva ya que en varios estudios in vitro se ha identificado alta afinidad de la digoxina para unirse a las proteínas de amiloide lo que conlleva riesgos deletéreos en estos pacientes.120

Tabla 14. TRATAMIENTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA SECUNDARIA A AMILOIDOSIS CARDIACA

Fármaco	IC FEVlr	IC FEVlp
Diuréticos de asa	Cautela *	Cautela *
IECA/ARA II	Cautela **	Cautela **
ARNI	Cautela **	Cautela **
Betabloqueadores	Cautela ***	Cautela ***
ISGLT-2	Buena tolerancia	Buena tolerancia
Calcio-antagonistas	Contra-indicados	Contra-indicados
Digoxina	Cautela +	Cautela +
Diuréticos tiazídicos	Cautela x	Cautela x
ARM	Cautela *	Cautela *

* Mantener euvolemia, evitar hipovolemia

** Riesgo de hipotensión

** Efecto bradicardizante, cronotrópico negativo deletéreo en pacientes con amiloidosis.

Se lo puede usar en pacientes con FA.

+ Medir digoxinemia con frecuencia

X Resistencia a diuréticos

9.2. REHABILITACIÓN CARDIACA

Una de las manifestaciones funcionales más frecuentes en pacientes portadores de amiloidosis cardíaca (AC) es la intolerancia al ejercicio que puede ser objetivamente evaluado mediante una reducción de la capacidad aeróbica durante el ejercicio.14,18 El vínculo entre la alteración de la capacidad de ejercicio y las alteraciones hemodinámicas centrales en pacientes con AC se generan por diversos factores. A continuación, describiremos los más relevantes:

- Disfunción diastólica causada por un aumento de la rigidez del miocardio y un comportamiento restrictivo de las paredes que componen las cámaras del corazón.
- Ausencia de la reserva contráctil miocárdica y de reserva de velocidad del flujo coronario.
- Marcado aumento en el volumen sistólico durante el ejercicio, así como cambios en la precarga y poscarga.
- Alteración de la eficiencia miocárdica durante el ejercicio dado por el deterioro de acoplamiento entre el metabolismo oxidativo del miocardio (consumo de oxígeno) y el trabajo contráctil (trabajo sistólico), ocasionado probablemente por el daño amiloide estructural del corazón, así como la toxicidad de las células cardíacas en el caso de la amiloidosis AL.

- Efectos tóxicos directos del amiloide ATTR en los cardiomiocitos, como estrés oxidativo, alteración del ciclo del calcio y vías apoptóticas.

CARACTERÍSTICAS DE TEST CARDIOPULMONAR EN AMILOIDOSIS CARDIACA

El test cardiopulmonar (TCP) es un procedimiento que a través de la medición directa de gases respiratorios permite la evaluación objetiva y cuantitativa de la capacidad funcional y un análisis multifactorial de variables metabólicas, ventilatorias y hemodinámicas. Estas variables permiten de forma precisa definir el pronóstico clínico en paciente portadores de AC y nos guían hacia una conducta terapéutica específica como modificación en el tratamiento clínico, uso de dispositivos de asistencia ventricular, selección de candidatos a trasplante cardíaco y programación de rehabilitación cardíaca. 18, 121

Los parámetros y variables claves estimados durante el TCP son:

- Volumen de consumo máximo de oxígeno (VO₂ máx): cuando es inferior a 14 mL/kg/min, expresa mayor severidad
- Determinación de la producción de dióxido de carbono (VCO₂): Es el producto final del metabolismo aeróbico y anaeróbico, es decir, refleja la demanda metabólica. Su análisis aislado no tiene valor diagnóstico ni pronóstico, se utiliza asociado a otras variables.
- Ventilación pulmonar por minuto (VE): Es el volumen de aire inspirado y exhalado por los pulmones, de forma espontánea. Desempeña un papel importante en el equilibrio ácido-base del organismo, aumentando proporcionalmente a la producción de VCO₂ para compensar la acidosis metabólica.
- Relación entre VE y VCO₂ (Eficiencia ventilatoria): ayuda a obtener la pendiente por regresión lineal de la relación (pendiente VE-VCO₂), valores superiores a 34 indican peor pronóstico en insuficiencia cardíaca crónica.
- Cambios en los parámetros cardiovasculares, como: frecuencia cardíaca y el aumento de la presión arterial sistémica.
- El pulso de oxígeno (VO₂/frecuencia cardíaca): relacionado de forma indirecta con el volumen sistólico, inferior a 12 ml-kg/min/lpm indica disfunción ventricular izquierda.
- La cinética del oxígeno (T 1/2): es el tiempo en segundos después del esfuerzo máximo en el que el VO₂ máximo se reduce en un 50 % cuando está por encima de 120 segundos, esto indica el riesgo de mortalidad y disfunción cardiovascular central
- La pendiente OUES: determina la eficiencia de absorción de oxígeno.
- La potencia circulatoria: consiste en el producto del VO₂ máximo por la presión arterial sistólica máxima. Valores inferiores a 2389 ml/mmHg, sin betabloqueantes, y inferiores a 1530 ml/mmHg, con el uso de betabloqueantes, caracterizan a pacientes con pronóstico desfavorable.
- El VO₂ en el umbral anaeróbico: cuando es inferior a 11 ml-kg/min, se considera mayor gravedad y peor pronóstico.

En la evaluación funcional cardiorrespiratoria en pacientes con AC destacan VO₂ máximo y VE/VCO₂ (eficiencia respiratoria) como parámetros pronósticos independientes de supervivencia y mortalidad.

Además, el VO₂ máximo y la potencia circulatoria también se consideraron predictores independientes de muerte u hospitalización en pacientes con amiloidosis cardíaca AL y TTR.

Cuando las fibrillas de amiloide se infiltran en el corazón, los pacientes desarrollan insuficiencia cardíaca que conduce a una reducción de la capacidad de ejercicio. Nichol y cols. (2021) observaron que el VO₂ máx, la potencia circulatoria y el pulso de oxígeno disminuyeron en pacientes con AC durante el ejercicio, debido a la baja reserva inotrópica durante el ejercicio y a los patrones restrictivos de llenado del corazón. 121

La pendiente VE/VCO₂ aumentaba en pacientes con CA, lo que refleja la reserva reducida del gasto cardíaco durante el ejercicio incremental. Esto posiblemente se deba a una hemodinámica restrictiva en pacientes con CA con aumento de presión en el ventrículo izquierdo y en la circulación pulmonar durante el ejercicio.

En general, los pacientes con CA durante el ejercicio tienen un gasto cardíaco disminuido, con un VO₂máx más bajo, una pendiente VE/VCO₂ aumentada y episodios de ventilación oscilatoria (VEO), una menor capacidad de ejercicio. La incompetencia cronotrópica en pacientes con AC afecta el manejo clínico y a la prescripción de RC. 12

La aplicación de RC es limitada debido a la poca experiencia disponible considerando múltiples factores entre los cuales destacan la diversidad de tipos y subtipos de AC y a la amplia gama de manifestaciones clínicas lo cual impide una evaluación individualizada apropiada. A todo esto, se suma una sub-utilización del TCP en este perfil de pacientes, tomando en cuenta que se trata del estudio de elección para prescripción de RC. 14, 18

Actualmente se están realizando grandes estudios multicéntricos para estimar el valor del TCP en la evaluación pronóstica de pacientes con amiloidosis sistémica. Con el tiempo, el TCP debería convertirse en una parte integral del tratamiento de la AC, contribuyendo a la valoración del impacto de la terapia farmacológica y no farmacológica en la capacidad funcional y la esperanza de vida de los pacientes con AC.

Los programas de RC en paciente afectados con amiloidosis traen múltiples beneficios como aumento de la capacidad aeróbica consiguiendo mayor tolerancia al ejercicio físico, lo cual repercute positivamente en su calidad de vida y genera efectos favorables sobre otras variables vitales representado en una expectativa de supervivencia mayor. 14, 18, 122

10. ISQUEMIA MIOCÁRDICA Y AMILOIDOSIS

Entre los pacientes con manifestaciones de enfermedad isquémica coronaria la causa más frecuente es la aterosclerosis, sin embargo, la isquemia puede ser el resultado de otros mecanismos entre ellos amiloidosis.

Ambas enfermedades pueden compartir varias características como alteraciones inespecíficas en el electrocardiograma que retrasan el diagnóstico.¹²⁴

Inicialmente, se conocía que el amiloide es una sustancia de depósito extracelular en los ventrículos que acaba afectando al sistema eléctrico cardíaco. Sin embargo, existe evidencia basada en estudios en los cuales se realizaron autopsias que muestran que el depósito de amiloide también se da en las arterias coronarias, principalmente afectando a la capa media más que al endotelio. De hecho, se menciona que este tipo de afectación se presenta en más del 90% de los pacientes analizados, siendo mucho más frecuente en el caso de amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulinas.¹²⁵

Otras investigaciones también describen que este depósito de amiloide no produce una obstrucción severa, pero sí isquemia que clínicamente puede ser evidente (3). No obstante, lo que sí se ha visto es un ensanchamiento compensatorio de las arterias epicárdicas al disminuir el flujo sanguíneo.¹²⁵

En el caso de la microvasculatura intramiocárdica, el panorama es diferente, ya que los estudios muestran una mayor afectación de estas arterias de pequeño calibre, causando no solo evidencia clínica de isquemia sino empeoramiento de la fibrosis presente.¹²⁶ Tal situación es menos prevalente en pacientes portadores de amiloidosis por transtiretina, aproximadamente un 12%. Considerando que este subtipo se presenta en edades más avanzadas, es más probable que coexista con enfermedad coronaria aterosclerótica.¹²⁴

Al referirnos a parámetros más específicos de perfusión, Clemmensen et al, valoraron el flujo de reserva coronaria y el strain longitudinal del ventrículo izquierdo en pacientes con amiloidosis, donde se describe una alteración que explica la disfunción microcirculatoria que contribuye a disminución de la capacidad de ejercicio en estos pacientes.¹²⁷

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con amiloidosis pueden presentar dolor torácico, mismo que se atribuye a 3 mecanismos: 1) el depósito de amiloide en la microvasculatura de la que hemos hablado previamente, 2) el depósito de amiloide extravascular, perivascular e intersticial que puede llevar a la compresión y reducción del tiempo de diástole comprometiendo la perfusión coronaria y 3) la disfunción microvascular.¹²⁸

En el escenario de un infarto agudo de miocardio en pacientes con amiloidosis cardíaca, el tipo de síndrome coronario agudo más frecuente es el infarto agudo de miocardio con supra del segmento ST con un 10.3%. En este grupo se observa una tasa elevada de complicaciones como de arritmias malignas, shock cardiogénico, insuficiencia renal y mayor mortalidad.¹²⁸

Biomarcadores

La troponina es uno de los pilares fundamentales en el diagnóstico del síndrome coronario agudo, sin olvidar que existen una serie de entidades en las cuales se observa una elevación y la amiloidosis cardíaca no es la excepción ya que mediante algunos mecanismos produce injuria miocárdica.

Sin embargo, es crucial mencionar que al referirnos a diagnóstico de infarto en un paciente con amiloidosis, lo que ayuda en el diagnóstico diferencial es el comportamiento del biomarcador; es decir, la tendencia a elevarse o disminuir, mientras que en la amiloidosis cardíaca su elevación es persistente. Este patrón es útil para distinguir entre estos escenarios.¹²⁴

TERAPIA ANTITROMBÓTICA

Hay poca o ninguna evidencia de la terapia antitrombótica en pacientes en quienes coexisten amiloidosis cardíaca y enfermedad arterial coronaria.

Por lo cual, para iniciar el tratamiento con antiagregantes plaquetarios debe considerarse el riesgo de sangrado ya que en este tipo de pacientes, por cuenta de la amiloidosis existen varios mecanismos que aumentan este como: mayor fragilidad en la pared vascular; isquemia en la mucosa y reducción de la perfusión capilar.

Ante este riesgo, debe considerarse el uso de inhibidores de la bomba de protones y ajustar el tratamiento conforme el perfil del paciente.¹²⁴

REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

La decisión sobre la revascularización en pacientes con enfermedad arterial coronaria y amiloidosis es un reto, y se recomienda sea basada en la evaluación del pronóstico de la amiloidosis y el tipo de presentación del evento isquémico coronario.

En el caso de un síndrome coronario crónico se prefiere el tratamiento clínico, e inclusive se menciona la opción de realizar una medición de la reserva de flujo coronaria para evitar el implante de un stent innecesario.

Si el escenario es más urgente como lo es en los síndromes coronarios agudos con supra o sin supra de alto riesgo se recomienda la intervención coronaria percutánea, en cuyo caso se recomienda el uso de balones medicados o stents biodegradables con el objetivo de mantener un esquema antitrombótico corto.

Si la anatomía es favorable para una cirugía de revascularización coronaria, también se sugiere optar por la intervención percutánea, ya que la experiencia y evidencia de la cirugía no es amplia y su evolución en los pocos pacientes sometidos al

procedimiento no ha sido favorable.¹²⁹

Como es evidente aún hay mucho que investigar en el caso de la enfermedad arterial coronaria y amiloidosis cardiaca, para mejorar nuestro entendimiento sobre la coexistencia de las dos entidades y mejorar las opciones de tratamiento para los pacientes.

11. AMILOIDOSIS Y ESTENOSIS AÓRTICA

La acumulación de depósitos amiloides afecta a toda estructura cardiaca incluyendo al aparato valvular; teniendo esto en mente un diagnóstico de valvulopatía principalmente estenosis aórtica (EA) deberá generar una sospecha de amiloidosis cardiaca (AC) para su adecuado screening, ya que su asociación impacta en el pronóstico de estos pacientes.

La valvulopatía aórtica tipo estenosis y la amiloidosis cardiaca comparten características que hacen su diagnóstico diferencial difícil, además cuando las dos están presentes en el paciente se tiene un peor pronóstico clínico y cambia su estrategia terapéutica, así como aumenta la futilidad ante tratamientos. No se puede considerar poco común la coexistencia de las dos enfermedades, la prevalencia de una patología dual en pequeños estudios es de hasta un 16%.¹³⁰

Entre los tipos de estenosis aórtica un 30% de los casos de EA tipo bajo flujo/bajo gradiente tiene amiloidosis cardiaca, así su diagnóstico hace aún más imperativo el seguir protocolos para valorar su coexistencia.¹³¹

En cuanto a la amiloidosis cardiaca el tipo TTR es el que tiene más asociación con estenosis aórtica sin embargo la prevalencia de AC AL podría estar subestimada y se debe mencionar que la EA es más prevalente en ancianos y en hombres.¹³²

El diagnóstico de la AC en la EA constituye un reto, se debe tener una alta sospecha clínica para iniciar estudios específicos para confirmar, mientras la EA es una patología con directrices clínicas detalladas para su manejo, incluso desde etapas tempranas de la enfermedad, la AC requiere de estudios no convencionales para un diagnóstico definitivo.

Se han identificado algunas características clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas sugestivas de AC en pacientes con EA y de las que podemos guiarnos para iniciar estudios específicos, siendo consideradas banderas rojas (figura 8).

Los biomarcadores tienen una baja especificidad para AC, sin embargo una elevación crónica de troponinas o valores desproporcionadamente aumentados de NT PRO BNP (4) debe sugerir su posible presencia.

En pacientes con EA pura sin antecedentes de cardiopatía isquémica, el hallazgo de bajo voltaje, patrón de pseudoinfarto, arritmias supraventriculares y trastornos de la conducción obliga a la búsqueda de AC en estos pacientes, siempre considerando que muchos de estos hallazgos aparecen en estadios avanzados de la enfermedad amiloide.

El hallazgo de una zona eléctricamente inactiva principalmente anterior en pacientes sin antecedentes de infarto de miocardio o trastornos de motilidad es el hallazgo más prevalente en la AC

El bajo voltaje en el electrocardiograma se ha asociado frecuentemente a la presencia de patología infiltrativa tipo amiloidosis incluso teniendo valor pronóstico en los pacientes que la presentan. Se ha evidenciado una mayor frecuencia en el tipo AL vs TTR (5). Con respecto a la valvulopatía aórtica, se ha observado que los pacientes con EA y AC tienen una menor relación voltaje/masa versus aquellos con solo AC (6); esta relación ha sido estudiada valorando la masa en resonancia cardiaca o ecocardiograma y para el cálculo de voltaje utilizando el índice de Sokolow-Lyon principalmente, siendo un valor menor de 1,5 indicativo de AC

En comparación con la EA pura, los pacientes con EA y AC tienen más anomalías de conducción atrioventricular e inter-ventricular. A más de la alta prevalencia de fibrilación y flutter auricular,¹³³ diversos estudios señalan en este grupo una mayor prevalencia de bloqueo completo de rama derecha en el grupo TTR.¹³⁴

A diferencia de los pacientes con EA sola aquellos con EA y AC tienen una FEVI más deprimida, menor volumen sistólico indexado (6), menor onda S' en anillo mitral (10), menor Tapse, menor velocidad de la onda S' del anillo tricuspídeo y mayores valores de grosor del septo interventricular, grosor parietal relativo, índice de masa del ventrículo izquierdo y tamaño auricular. Estos son parámetros que de presentarse en la valoración inicial deben elevar nuestras sospechas e iniciar un estudio más profundo.¹³⁵

Una gran limitación constituye la ausencia de puntos de corte específicos que nos ayuden a una mayor precisión en este diagnóstico diferencial. Algunos estudios han sugerido valores como por ejemplo, el hallazgo de una velocidad de la onda S' en el anillo mitral menor de 6 cm/s siendo este parámetro sensible para diagnóstico de AC TTR en pacientes con EAO.¹³⁴

El hallazgo de una EA fenotipo bajo flujo/bajo gradiente siempre nos guiará a realizar otros estudios sobre todo en adultos mayores más aún ante la presencia de alguna bandera roja, esto por la elevada asociación con AC. Si bien las guías nos orientan a considerar el uso del score de calcio para confirmar la severidad con valores mayores a 2000 HU o 1200 HU en hombres y mujeres respectivamente, se ha observado menores valores en AC, lo que nos podría conducir a subestimar la gravedad de EA y considerar el eco stress con dobutamina en esta población.

El Strain miocárdico juega un papel cada vez más importante en el screening de pacientes en sospecha de AC, incluso por su posible detección en etapas precoces de la enfermedad respecto a la ecocardiografía convencional. Al comparar entre pacientes con EA sola y pacientes con EA AC estos presentan valores significativamente menores de Strain longitudinal global,¹³⁴ se ha sugerido valores menores de -14% con buena sensibilidad pero no especificidad. Se debe considerar que la preservación apical del strain longitudinal también es común en pacientes con EA sola por lo que su presencia no permite confirmar el

diagnóstico de ATTR. Así en presencia de strain disminuido con preservación apical debe ser investigada AC con gammagrafía.¹³⁶

La disfunción diastólica se presenta en grados más avanzados en la EA AC, esto debido a la infiltración progresiva de fibrillas amiloides en el miocardio que conlleva a mayor rigidez y se acentúa por la pérdida de la contribución atrial al llenado ventricular, dando como resultados patrones de llenado restrictivos.

Se ha valorado el strain auricular de pacientes con EA moderada a severa, mediante la tasa de deformación longitudinal de la aurícula izquierda, la cual fue significativamente menor en los pacientes con una prueba positiva de cintilografía ^{99m}Tc-PYP, para ATTR obteniendo una sensibilidad de 78% y especificidad de 72%.¹³⁷

La Resonancia magnética cardíaca tiene un rol importante en el diagnóstico de AC, al analizar pacientes con EA sola y EA-AC no se encontraron diferencias significativas en dimensiones ventriculares e índice de masa ventricular izquierdo y una baja sensibilidad en el patrón transmural característico; si se evidenció mayor volumen extracelular en pacientes con EA-AC.¹³⁸ Al igual que en RMN cardíaca, por cuestiones de costo y disponibilidad algunos estudios han considerado la medición del volumen extracelular por tomografía para diferenciar entre EA sola y EA-AC, así en ancianos con EA severa un valor mayor de 31% presenta una alta sensibilidad para ATTR;¹³⁹ además se evidenció mayor porcentaje de volumen extracelular en el tipo TTR y se asoció independientemente con todas las causas de mortalidad.¹⁴⁰

Considerando que es frecuente la realización de tomografía en pacientes con EA, ya sea para valorar arterias coronarias como en protocolos previo a resolución valvular percutánea se puede utilizar esta prueba para elevar nuestra sospecha diagnóstica. Se ha validado el Raise score para discriminar entre EA sola y EA-AC e incluye parámetros clínicos demográficos, de afectación extracardiaca, miocárdicos y eléctricos; una puntuación mayor a 2 o 3 puntos tienen una buena sensibilidad y especificidad para la presencia de EA AC.

Tabla 15. Escore de sospecha diagnóstica RAISE

	Parámetro	Puntaje	Especificidad	Sensibilidad
Manifestación Sistémica	Síndrome del túnel carpiano	3 ≥ 6 puntos	100%	14,9%
Anormalidades eléctricas	Bloqueo de rama derecha HH	2 ≥ 5 puntos	98,9%	23,4%
Anormalidades eléctricas	Índice de Sokolow <19mV	1 ≥ 4 puntos	95,0%	42,6%
Edad	≥85 años	1 ≥ 3 puntos	83,6%	72,3%
Injuria Miocárdica	Troponina > 20ng/L	1 ≥ 2 puntos	52,1%	93,6%
Remodelado miocárdico	Septo Interventricular ≥ 18mm	1 ≥ 1 puntos	16,7%	97,9%
Remodelado miocárdico	Disfunción diastólica Relación E/A >1.4	1		

La presencia de AC en pacientes con EA se asocia con aumento en todas las causas de mortalidad posiblemente por la interacción entre las 2 patologías que empeoran el remodelado cardíaco, afectando la mortalidad.^{133,141}

Cuando las dos patologías coexisten se deberá discutir las diferentes opciones terapéuticas por un equipo multidisciplinario (Heart Team) y así considerar la mejor opción sea esta quirúrgica, percutánea o un tratamiento clínico. El Heart Team deberá considerar fragilidad, estado funcional del paciente, comorbilidades y expectativa de vida.

Se han asociado factores de riesgo de mal pronóstico y de futilidad principalmente para reemplazo valvular quirúrgico: FEVI <50%, strain GL severamente deprimido ≥-10%, patrón restrictivo diastólico, bajo flujo/bajo gradiente. Por lo que en estos casos se preferirá la opción percutánea, más aún en paciente con riesgo quirúrgico intermedio o alto.¹³¹

En pacientes sometidos a cirugía de cambio de válvula aórtica se encontró que la presencia de AC fue un predictor significativo de eventos adversos incluyendo mortalidad; no así en pacientes sometidos a TAVI en los que su coexistencia no se asoció a peores resultados (6), ni disminuye la supervivencia posterior al procedimiento, sin embargo, sí se encontró una mayor tasa de

Banderas Rojas de sospecha de EA con afectación amiloide		
Historia clínica	Electrocardiográficas	Ecocardiográficas
Manifestaciones extracardiacas Síndrome del túnel del carpo Estenosis vertebral lumbar Ruptura no traumática del tendón del bíceps Polineuropatía Macroglosia Proteinuria Opacidad vítrea Disautonomía Sordera	Bajo voltaje del QRS en presencia de hipertrofia ventricular izquierda Patrón de pseudoinfarto en ausencia de alteraciones de motilidad Alteraciones de conducción como BRHH / AV Block / FA	Fenotipo Low – Flow / Low grade Hipertrofia ventricular Aspecto infiltrativo miocárdico Engrosamiento tabique interauricular Dilatación biauricular Bajo voltaje del QRS / masa ventricular Disfunción diastólica ≥ II grado Strain Global Longitudinal disminuido con Preservación apical Velocidad onda S' en el anillo mitral <6 cm/s Derrame pericárdico
Características cardíacas	Pruebas de laboratorio	TC / RMN
IC con fracción de eyección preservada Síntomas desproporcionados de IC Cura natural de hipertensión arterial Hipotensión	Niveles desproporcionados de Nt – ProBNP Niveles elevados bajos crónicamente de troponinas con coronarias limpias	Incremento masa ventricular Incremento del volumen extracelular Aumento del TI miocárdico nativo Realce tardío: Transmural/subendocárdico, sin relación a coronariopatía Difuso auricular Ventricular derecho

Diagnóstico		
Captación cardíaca en gammagrafía ósea	Ensayo de cadenas ligeras en suero y orina con inmunofijación	Biopsia endomiocárdica y tinción inmunohistoquímica

Tratamiento	
Reemplazo valvular aórtico quirúrgico Reemplazo valvular aórtico percutáneo	Tratamiento médico - CHAD-STOP - Tafamidis (TTR CA) - Quimioterapia (AL CA)

Figura 8. Banderas rojas y diagnóstico en la EA con afectación amiloide

12. ARRITMIAS EN AMILOIDOSIS

Las arritmias en la amiloidosis cardíaca representan una complicación frecuente y desafiante de esta enfermedad, caracterizada por la acumulación de fibrillas amiloides en el tejido cardíaco. La amiloidosis puede ser causada por diferentes proteínas, siendo las formas más comunes la amiloidosis por cadenas ligeras (AL) y por transtiretina (ATTR). Las arritmias más comunes en estos pacientes incluyen la fibrilación auricular y las bradiarritmias, que pueden agravar la disfunción cardíaca y aumentar el riesgo de mortalidad. El manejo de las arritmias en la amiloidosis requiere un enfoque multidisciplinario y personalizado, que puede incluir estrategias de control del ritmo, anticoagulación para la prevención de eventos tromboembólicos, y el uso de dispositivos como marcapasos e implantable cardioverter-defibrillators (ICD). La identificación temprana y el tratamiento adecuado de las arritmias son cruciales para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con amiloidosis cardíaca. 150,151

12.1. DIAGNÓSTICO DE ARRITMIAS EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS

La detección de arritmias en pacientes con amiloidosis es crucial debido a la alta prevalencia de trastornos del ritmo cardíaco en esta población. Las herramientas diagnósticas incluyen el electrocardiograma (ECG), la monitorización ambulatoria a largo plazo, y estudios de imagen avanzados como la resonancia magnética cardíaca (RMC). El ECG es una herramienta inicial fundamental que puede revelar signos de hipertrofia ventricular izquierda, trastornos de conducción y fibrilación auricular. La monitorización ambulatoria, como el Holter de 24 horas o dispositivos de monitoreo prolongado, es esencial para detectar arritmias intermitentes que no se capturan en un ECG estándar. La RMC proporciona una evaluación detallada de la estructura y función cardíaca, permitiendo la identificación de depósitos de amiloide y su impacto en el miocardio. Además, la gammagrafía con tecnecio difosfato es útil para diferenciar entre amiloidosis por transtiretina (ATTR) y amiloidosis por cadenas ligeras (AL), lo cual es relevante para el manejo terapéutico.

12.2. BRADIARRITMIAS EN AMILOIDOSIS

Las bradicardias en la amiloidosis cardíaca son una manifestación común debido a la infiltración de fibrillas amiloides en el sistema de conducción del corazón. Esta infiltración puede llevar a una disfunción del nodo sinusal y del nodo auriculoventricular, resultando en ritmos cardíacos anormalmente lentos. Los pacientes con amiloidosis pueden presentar bloqueos auriculoventriculares de diferentes grados, lo que puede requerir la implantación de marcapasos para el manejo adecuado de la bradicardia y la prevención de síncope y otras complicaciones graves. 150

Las arritmias con bradicardia que se producen en la amiloidosis incluyen:

1. Bloqueo auriculoventricular completo: Este tipo de bloqueo es común y puede preceder a la actividad eléctrica sin pulso, lo que indica una descompensación cardíaca terminal en muchos pacientes. 152
2. Bradiarritmia marcada: Se ha observado que la bradiarritmia severa puede ser un precursor de la descompensación cardíaca terminal en pacientes con amiloidosis AL en estadio III de Mayo. 153
3. Bloqueo auriculoventricular de diferentes grados: La infiltración de fibrillas amiloides en el sistema de conducción del corazón puede llevar a bloqueos auriculoventriculares de varios grados. 153

Estas arritmias son particularmente preocupantes porque pueden conducir a la muerte súbita cardíaca y, aunque la implantación de marcapasos puede proporcionar alivio sintomático, no necesariamente mejora la mortalidad en estos pacientes.

12.3. ARRITMIAS VENTRICULARES EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS

Las arritmias ventriculares en la amiloidosis cardíaca son una complicación significativa debido a la infiltración de fibrillas amiloides en el miocardio, lo que altera la estructura y función normal del tejido cardíaco. Estas arritmias pueden manifestarse como taquicardia ventricular o fibrilación ventricular, ambas potencialmente letales si no se manejan adecuadamente. 150

La presencia de arritmias ventriculares en pacientes con amiloidosis cardíaca se asocia con un peor pronóstico y una mayor mortalidad. La infiltración amiloide puede causar fibrosis y disfunción miocárdica, lo que facilita la aparición de focos ectópicos y circuitos de reentrada que desencadenan estas arritmias. Además, la disfunción diastólica y la hipertrofia ventricular, comunes en estos pacientes, pueden contribuir a la inestabilidad eléctrica del corazón.

El manejo de las arritmias ventriculares en la amiloidosis cardíaca puede incluir el uso de antiarrítmicos, aunque su eficacia puede ser limitada. La implantación de dispositivos como desfibriladores automáticos implantables (DAI) puede ser necesaria para prevenir la muerte súbita en estos pacientes. También es crucial el manejo de la enfermedad subyacente y la optimización del tratamiento de la insuficiencia cardíaca para mejorar los resultados clínicos.

En un estudio retrospectivo de pacientes con amiloidosis cardíaca, se encontró que un porcentaje significativo de los pacientes presentaba arritmias ventriculares, lo que subraya la importancia de la vigilancia y el manejo adecuado de estas complicaciones. 151,152

12.4. INDICACIONES DE DISPOSITIVOS DE MARCAPASOS EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS

Las indicaciones de dispositivos de marcapasos en pacientes con amiloidosis cardíaca deben seguir las recomendaciones generales para la implantación de marcapasos. Sin embargo, en estos pacientes, el umbral para implantar estos dispositivos suele ser muy bajo debido a la coexistencia de otros factores que agravan episodios de bajo gasto cardíaco, como la neuropatía autonómica y la hipoalbuminemia.¹⁵⁴

En un estudio, se observó que el 20% de los pacientes con amiloidosis cardíaca eran portadores de marcapasos en el momento del diagnóstico, y un 40% de los pacientes presentaba trastornos de conducción que precisaron la implantación de marcapasos.¹⁵²

Indicaciones de dispositivos de desfibrilador implantable en paciente con amiloidosis.

Las indicaciones de dispositivos de desfibrilador automático implantable (DAI) en pacientes con amiloidosis cardíaca se basan en la prevención de la muerte súbita cardíaca, que es una complicación frecuente en esta población debido a las arritmias ventriculares. Las recomendaciones específicas incluyen:

1. Prevención primaria: Pacientes con amiloidosis cardíaca que presentan una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (<35%) y síntomas de insuficiencia cardíaca (clase II o III de la NYHA) a pesar del tratamiento médico óptimo, similar a las indicaciones en otras cardiomiopatías.
2. Prevención secundaria: Pacientes que han sobrevivido a un episodio de taquicardia ventricular sostenida o fibrilación ventricular, independientemente de la FEVI.
3. Consideraciones adicionales: En pacientes con amiloidosis, la decisión de implantar un DAI debe ser individualizada, considerando la expectativa de vida y la calidad de vida, ya que la enfermedad subyacente puede limitar los beneficios del dispositivo.^{151,152}

13. SIGLAS UTILIZADAS

AC: amiloidosis cardíaca

aAL: amiloidosis AL (cadenas ligeras)

aTTR: amiloidosis por transtiretina

aTTR-h: amiloidosis por transtiretina subtipo hereditaria

aTTR-s: amiloidosis por transtiretina subtipo senil

aTTR-WT: amiloidosis por transtiretina subtipo wild tipe o salvaje

ASCT: trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas

BNP: péptido natriurético tipo B

CLL: cadenas ligeras libres

EA: estenosis aortica

EGCG: EPIGALOCATEQUINA 3-GALATO

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FEVIp: fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada

FEVlr: fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida

IC: insuficiencia cardíaca

RMN: resonancia magnética nuclear

RTG: relace tardío de gadolinio

SLG: strain longitudinal global

TCP: test cardiopulmonar

TTR: transtiretina

VD: ventrículo derecho

VEC: volumen extracelular

VI: ventrículo izquierdo

VFC: variabilidad de frecuencia cardíaca

14. REFERENCIAS:

1. González-López, E., López-Sainz, Á., & Garcia-Pavia, P. (2017). Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 70(11), 991–1004. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2017.05.036>
2. Maurer, M. S., Elliott, P., Comenzo, R., Semigran, M., & Rapezzi, C. (2017). Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*, 135(14), 1357–1377. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438>

3. Aguirre MA, Carretero M, Nucifora E, Posadas ML. Nomenclatura y diagnóstico de la amiloidosis desde una perspectiva histórica [Nomenclature and diagnosis of amyloidosis from a historical perspective]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2021 Mar 12;78(1):83-87. Spanish. doi: 10.31053/1853.0605.v78.n1.25202. PMID: 33787033; PMCID: PMC8713366.
4. He, S., He, X., Liu, L., Zhang, W., Yu, L., Deng, Z., Feiyi, Z., Mo, S., Fan, Y., Zhao, X., Wang, L., Wang, C., & Zhang, S. (2021). The Structural Understanding of Transthyretin Misfolding and the Inspired Drug Approaches for the Treatment of Heart Failure Associated With Transthyretin Amyloidosis. *Frontiers in pharmacology*, 12, 628184. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.628184>
5. Frederick L. Ruberg, Mathew S. Maurer. Expert Analysis and Opinion — Understanding Cardiac Amyloidosis. Apr 14, 2021
6. Palladini, G., & Merlini, G. (2016). What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis?. *Blood*, 128(2), 159–168. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-629790>
7. Duarte J, Fantl P, Garate D, Lopresti G, Ochoa S, Quiroga P, et al. Gammapatías monoclonales. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento. 2019.
8. Quock, T. P., Yan, T., Chang, E., Guthrie, S., & Broder, M. S. (2018). Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood advances*, 2(10), 1046–1053. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018016402>
9. Ruberg, F. L., & Maurer, M. S. (2024). Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein: A Review. *JAMA*, 331(9), 778–791. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.0442>
10. Aimo, A., Panichella, G., Garofalo, M., Gasparini, S., Arzilli, C., Castiglione, V., Vergaro, G., Emdin, M., & Maffei, S. (2024). Sex differences in transthyretin cardiac amyloidosis. *Heart failure reviews*, 29(2), 321–330. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10339-w>
11. Rigopoulos, A. G., Ali, M., Abate, E., Torky, A. R., Matiakis, M., Mammadov, M., Melnyk, H., Vogt, A., de Vecchis, R., Bigalke, B., Wohlgemuth, W., Mavrogeni, S., & Noutsias, M. (2019). Advances in the diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis with cardiac involvement. *Heart failure reviews*, 24(4), 521–533. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09776-3>
12. Garcia-Pavia, P., Rapezzi, C., Adler, Y., Arad, M., Basso, C., Brucato, A., Burazor, I., Caforio, A. L. P., Damy, T., Eriksson, U., Fontana, M., Gillmore, J. D., Gonzalez-Lopez, E., Grogan, M., Heymans, S., Imazio, M., Kindermann, I., Kristen, A. V., Maurer, M. S., Merlini, G., ... Linhart, A. (2021). Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European journal of heart failure*, 23(4), 512–526. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2140>
13. Smiley, D. A., Rodriguez, C. M., & Maurer, M. S. (2022). Transthyretin Cardiac Amyloidosis: An Evolution in Diagnosis and Management of an “Old” Disease. *Cardiology clinics*, 40(4), 541–558. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2022.06.008>
14. Writing Committee, Kittleson, M. M., Ruberg, F. L., Ambardekar, A. V., Brannagan, T. H., Cheng, R. K., Clarke, J. O., Dember, L. M., Frantz, J. G., Hershberger, R. E., Maurer, M. S., Nativi-Nicolau, J., Sancharawala, V., & Sheikh, F. H. (2023). 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 81(11), 1076–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022>
15. Ihne, S., Morbach, C., Obici, L., Palladini, G., & Störk, S. (2019). Amyloidosis in Heart Failure. *Current heart failure reports*, 16(6), 285–303. <https://doi.org/10.1007/s11897-019-00446-x>
16. Cuddy, S. A. M., Dorbala, S., & Falk, R. H. (2020). Complexities and Pitfalls in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*, 142(4), 409–415. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046680>
17. Otto, C. M., Nishimura, R. A., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Gentile, F., Jneid, H., Krieger, E. V., Mack, M., McLeod, C., O’Gara, P. T., Rigolin, V. H., Sundt, T. M., 3rd, Thompson, A., & Toly, C. (2021). 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 143(5), e35–e71. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000932>
18. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
19. Scientific Document Group (2022). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*, 24(1), 4–131. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2333>
20. Sperry, B. W., Reyes, B. A., Ikram, A., Donnelly, J. P., Phelan, D., Jaber, W. A., Shapiro, D., Evans, P. J., Maschke, S., Kilpatrick, S. E., Tan, C. D., Rodriguez, E. R., Monteiro, C., Tang, W. H. W., Kelly, J. W., Seitz, W. H., Jr, & Hanna, M. (2018). Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *Journal of the American College of Cardiology*, 72(17), 2040–2050. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.092>
21. Luigetti, M., Romano, A., Di Paolantonio, A., Bisogni, G., & Sabatelli, M. (2020). Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Therapeutics and clinical risk management*, 16, 109–123. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S219979>

22. Russell, A., Hahn, C., Chhibber, S., Korngut, L., & Fine, N. M. (2021). Utility of Neuropathy Screening for Wild-Type Transthyretin Amyloidosis Patients. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 48(5), 607–615. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.271>
23. Sekijima, Y. (2001). Hereditary Transthyretin Amyloidosis. In M. P. Adam (Eds.) et al., *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle.
24. Salinas-Arce J, Alca-Clares R, Gonzales-Luna AC, Cabrera-Saldaña M, Mendoza-Novoa P, Solórzano-Altamirano P, Guevara-Valdivia M. Las arritmias en la amiloidosis cardíaca [Cardiac arrhythmias and amyloidosis]. *Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc*. 2022 Jun 27;3(2):82-97. Spanish. doi: 10.47487/apcyccv.v3i2.217. PMID: 37351307; PMCID: PMC10284580.
25. Aldinc, E., Campbell, C., Gustafsson, F., Beveridge, A., Macey, R., Marr, L., Summers, C., & Zhang, D. (2023). Musculoskeletal manifestations associated with transthyretin-mediated (ATTR) amyloidosis: a systematic review. *BMC musculoskeletal disorders*, 24(1), 751. <https://doi.org/10.1186/s12891-023-06853-5>
26. Punnoose, L. R., Siddiqi, H., Rosenthal, J., Kittleson, M., Witteles, R., & Alexander, K. (2023). Implications of Extra-cardiac Disease in Patient Selection for Heart Transplantation: Considerations in Cardiac Amyloidosis. *Cardiac failure review*, 9, e01. <https://doi.org/10.15420/cfr.2022.24>
27. Kharoubi, M., Bézard, M., Galat, A., Le Bras, F., Poullot, E., Molinier-Frenkel, V., Fanen, P., Funalot, B., Moktefi, A., Lefaucheur, J. P., Abulizi, M., Deux, J. F., Lemonnier, F., Guendouz, S., Chalard, C., Zaroui, A., Audard, V., Bequignon, E., Bodez, D., Itti, E., ... Damy, T. (2021). History of extracardiac/cardiac events in cardiac amyloidosis: prevalence and time from initial onset to diagnosis. *ESC heart failure*, 8(6), 5501–5512. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13652>
28. Vigouroux-Valenzuela, A., Donoso-Hofer, F., & Ortega-Pinto, A. V. (2021). Macroglosia en Amiloidosis Primaria como Clave Diagnostica: Reporte de un Caso. *International Journal of Odontostomatology*, 15(4), 938–941. <https://doi.org/10.4067/s0718-381x2021000400938>
29. López Gallardo, Y., Marañés Antoñanzas, I., Fernández Sáez, A. B., Cordero Bernabé, R., López Gallardo, Y., Marañés Antoñanzas, I., Fernández Sáez, A. B., & Cordero Bernabé, R. (2020). Amiloidosis primaria y mieloma múltiple, una asociación frecuente. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 13(2), 157–161. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2020000200011
30. Andrei, M., & Wang, J. C. (2019). Cutaneous light chain amyloidosis with multiple myeloma: A concise review. *Hematology/oncology and stem cell therapy*, 12(2), 71–81. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2018.09.003>
31. Feitosa, V. A., Neves, P. D. M. M., Jorge, L. B., Noronha, I. L., & Onuchic, L. F. (2022). Renal amyloidosis: a new time for a complete diagnosis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 55, e12284. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2022e12284>
32. Feigofsky, S., & Fedorowski, A. (2020). Defining Cardiac Dysautonomia - Different Types, Overlap Syndromes; Case-based Presentations. *Journal of atrial fibrillation*, 13(1), 2403. <https://doi.org/10.4022/jafb.2403>
33. Writing Committee, Kittleson, M. M., Ruberg, F. L., Ambardekar, A. V., Brannagan, T. H., Cheng, R. K., Clarke, J. O., Dember, L. M., Frantz, J. G., Hershberger, R. E., Maurer, M. S., Nativi-Nicolau, J., Sancharawala, V., & Sheikh, F. H. (2023). 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 81(11), 1076–1126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.11.022>
34. Gonzalez-Duarte A. (2019). Autonomic involvement in hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR amyloidosis). *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 29(2), 245–251. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0514-2>
35. Wixner, J., Suhr, O. B., & Anan, I. (2018). Management of gastrointestinal complications in hereditary transthyretin amyloidosis: a single-center experience over 40 years. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 12(1), 73–81. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1397511>
36. Gendre, T., & Planté-Bordeneuve, V. (2019). Strategies to improve the quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) and autonomic neuropathy. *Clinical autonomic research : official journal of the Clinical Autonomic Research Society*, 29(Suppl 1), 25–31. <https://doi.org/10.1007/s10286-019-00624-w>
37. Barroso, F. A., Coelho, T., Dispenzieri, A., Conceição, I., Waddington-Cruz, M., Wixner, J., Maurer, M. S., Rapezzi, C., Planté-Bordeneuve, V., Kristen, A. V., González-Duarte, A., Chapman, D., Stewart, M., Amass, L., & THAOS investigators (2022). Characteristics of patients with autonomic dysfunction in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 29(3), 175–183. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2043270>
38. King, P., & Kates, A. M. (2022). Management of Cardiac Symptoms in Amyloidosis. *The American journal of medicine*, 135 Suppl 1, S9–S12. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.02.005>
39. Algalarrondo, V., Obici, L., Okumura, T., Slama, M., Arum, S., Hale, C., Jay, P., Capocelli, K., & Gonzalez-Duarte, A. (2023). Effect of RNAi therapeutics patisirán and vutrisiran on orthostatic hypotension due to dysautonomia in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy. *Archives Of Cardiovascular Diseases Supplements*, 15(1), 37. <https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2022.10.065>
40. Hirakawa, K., Takashio, S., Marume, K., Yamamoto, M., Hanatani, S., Yamamoto, E., Sakamoto, K., Izumiya, Y., Kaikita, K.,

- Oda, S., Utsunomiya, D., Shiraishi, S., Ueda, M., Yamashita, T., Yamashita, Y., Ando, Y., & Tsujita, K. (2019). Non-Val30Met mutation, septal hypertrophy, and cardiac denervation in patients with mutant transthyretin amyloidosis. *ESC heart failure*, 6(1), 122–130. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12361>
41. Palladini, G., Campana, C., Klersy, C., Balduini, A., Vadacca, G., Perfetti, V., Perlini, S., Obici, L., Ascari, E., d'Eril, G. M., Moratti, R., & Merlini, G. (2003). Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*, 107(19), 2440–2445. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068314.02595.B2>
 42. Pinney, J. H., Whelan, C. J., Petrie, A., Dungu, J., Banyersad, S. M., Sattianayagam, P., Wechalekar, A., Gibbs, S. D., Venner, C. P., Wassef, N., McCarthy, C. A., Gilbertson, J. A., Rowczenio, D., Hawkins, P. N., Gillmore, J. D., & Lachmann, H. J. (2013). Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *Journal of the American Heart Association*, 2(2), e000098. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000098>
 43. Castiglione, V., Franzini, M., Aimo, A., Carecci, A., Lombardi, C. M., Passino, C., Rapezzi, C., Emdin, M., & Vergaro, G. (2021). Use of biomarkers to diagnose and manage cardiac amyloidosis. *European journal of heart failure*, 23(2), 217–230. <https://doi.org/10.1002/ehf2.1113>
 44. Cappelli, F., Vignini, E., Martone, R., Perlini, S., Mussinelli, R., Sabena, A., Morini, S., Gabriele, M., Taborchi, G., Bartolini, S., Lossi, A., Nardi, G., Marchionni, N., Di Mario, C., Olivotto, I., & Perfetto, F. (2020). Baseline ECG Features and Arrhythmic Profile in Transthyretin Versus Light Chain Cardiac Amyloidosis. *Circulation. Heart failure*, 13(3), e006619. <https://doi.org/10.1161/CIR-CHEARTFAILURE.119.006619>
 45. Real, Carlos, Párraga, Rocío, Vazirani, Ravi, & Restrepo-Córdoba, María Alejandra. (2023). El electrocardiograma en la amiloidosis cardíaca: un arma para la sospecha diagnóstica de esta enfermedad. *Revista Uruguaya de Cardiología*, 38(1), e302. Epub 01 de diciembre de 2023. <https://doi.org/10.29277/cardio.38.1.13>
 46. Cipriani, A., De Michieli, L., Porcari, A., Licchelli, L., Sinigiani, G., Tini, G., Zampieri, M., Sessarego, E., Argirò, A., Fumagalli, C., De Gaspari, M., Licordari, R., Russo, D., Di Bella, G., Perfetto, F., Autore, C., Musumeci, B., Canepa, M., Merlo, M., Sinagra, G., ... Rapezzi, C. (2022). Low QRS Voltages in Cardiac Amyloidosis: Clinical Correlates and Prognostic Value. *JACC. CardioOncology*, 4(4), 458–470. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.007>
 47. Sperry, B. W., Vranian, M. N., Hachamovitch, R., Joshi, H., McCarthy, M., Ikram, A., & Hanna, M. (2016). Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *International journal of cardiology*, 214, 477–481. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.030>
 48. Sharma, S., Labib, S. B., & Shah, S. P. (2021). Electrocardiogram Criteria to Diagnose Cardiac Amyloidosis in Men With a Bundle Branch Block. *The American journal of cardiology*, 146, 89–94. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2021.01.026>
 49. Bajwa, F., O'Connor, R., & Ananthasubramaniam, K. (2022). Epidemiology and clinical manifestations of cardiac amyloidosis. *Heart failure reviews*, 27(5), 1471–1484. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10162-1>
 50. Muchtar, E., Blauwet, L. A., & Gertz, M. A. (2017). Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circulation research*, 121(7), 819–837. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310982>
 51. Berthelot, E., Jourdain, P., Bailly, M. T., Bouchachi, A., Gellen, B., Rouquette, A., Damy, T., Hervé, P., Chemla, D., & Assayag, P. (2020). Echocardiographic Evaluation of Left Ventricular Filling Pressure in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Usefulness of Inferior Vena Cava Measurements and 2016 EACVI/ASE Recommendations. *Journal of cardiac failure*, 26(6), 507–514. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.01.018>
 52. Liang, S., Liu, Z., Li, Q., He, W., & Huang, H. (2023). Advance of echocardiography in cardiac amyloidosis. *Heart failure reviews*, 28(6), 1345–1356. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10332-3>
 53. Russo, D., Musumeci, M. B., & Volpe, M. (2020). The neglected issue of cardiac amyloidosis in trials on heart failure with preserved ejection fraction in the elderly. *European journal of heart failure*, 22(9), 1740–1741. <https://doi.org/10.1002/ehf2.1766>
 54. Dorbala, S., Ando, Y., Bokhari, S., Dispenzieri, A., Falk, R. H., Ferrari, V. A., Fontana, M., Gheysens, O., Gillmore, J. D., Glaudemans, A. W. J. M., Hanna, M. A., Hazenberg, B. P. C., Kristen, A. V., Kwong, R. Y., Maurer, M. S., Merlini, G., Miller, E. J., Moon, J. C., Murthy, V. L., Quarta, C. C., ... Bourque, J. M. (2021). ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic Criteria and Appropriate Utilization. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 14(7), e000030. <https://doi.org/10.1161/HCI.0000000000000030>
 55. Boldrini, M., Cappelli, F., Chacko, L., Restrepo-Córdoba, M. A., Lopez-Sainz, A., Giannoni, A., Aimo, A., Baggiano, A., Martinez-Naharro, A., Whelan, C., Quarta, C., Passino, C., Castiglione, V., Chubuchnyi, V., Spini, V., Taddei, C., Vergaro, G., Petrie, A., Ruiz-Guerrero, L., Moñivas, V., ... Fontana, M. (2020). Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC. Cardiovascular imaging*, 13(4), 909–920. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.10.011>
 56. Ng, P. L. F., Lim, Y. C., Evangelista, L. K. M., Wong, R. C. C., Chai, P., Sia, C. H., Loi, H. Y., Yeo, T. C., & Lin, W. (2022). Utility and pitfalls of the electrocardiogram in the evaluation of cardiac amyloidosis. *Annals of noninvasive electrocardiology: the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.*, 27(4), e12967. <https://doi.org/10.1111/anec.12967>
 57. Falk, R. H., Alexander, K. M., Liao, R., & Dorbala, S. (2016). AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(12), 1323–1341. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.053>
 58. Dharmarajan, K., & Maurer, M. S. (2012). Transthyretin cardiac amyloidosis in older North Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(4), 765–774. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03868.x>

59. Rapezzi, C., Quarta, C. C., Riva, L., Longhi, S., Gallelli, I., Lorenzini, M., Ciliberti, P., Biagini, E., Salvi, F., & Branzi, A. (2010). Transthyretin-related amyloidoses and the heart: a clinical overview. *Nature reviews. Cardiology*, 7(7), 398–408. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.67>
60. Ruberg, F. L., Maurer, M. S., Judge, D. P., Zeldenrust, S., Skinner, M., Kim, A. Y., Falk, R. H., Cheung, K. N., Patel, A. R., Pano, A., Packman, J., & Grogan, D. R. (2012). Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: the Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *American heart journal*, 164(2), 222–228.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.04.015>
61. Kyle, R. A., Spittell, P. C., Gertz, M. A., Li, C. Y., Edwards, W. D., Olson, L. J., & Thibodeau, S. N. (1996). The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. *The American journal of medicine*, 101(4), 395–400. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00229-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00229-X)
62. Gómez-Bueno, M., Segovia, J., García-Pavía, P., Barceló, J. M., Krsnik, I., Sánchez-Turrión, V., Salas, C., & Alonso-Pulpón, L. (2009). Cardiac amyloidosis: the importance of a multidisciplinary approach. *Revista española de cardiología*, 62(6), 698–702. [https://doi.org/10.1016/s1885-5857\(09\)72236-4](https://doi.org/10.1016/s1885-5857(09)72236-4)
63. Zipes, D. P., Camm, A. J., Borggrefe, M., Buxton, A. E., Chaitman, B., Fromer, M., Gregoratos, G., Klein, G., Moss, A. J., Myerburg, R. J., Priori, S. G., Quinones, M. A., Roden, D. M., Silka, M. J., Tracy, C., Blanc, J. J., Budaj, A., Dean, V., Deckers, J. W., Despres, C., ... European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society (2006). ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *European heart journal*, 27(17), 2099–2140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl199>
64. Gillmore, J. D., Maurer, M. S., Falk, R. H., Merlini, G., Damy, T., Dispenzieri, A., Wechalekar, A. D., Berk, J. L., Quarta, C. C., Grogan, M., Lachmann, H. J., Bokhari, S., Castano, A., Dorbala, S., Johnson, G. B., Glaudemans, A. W., Rezk, T., Fontana, M., Palladini, G., Milani, P., ... Hawkins, P. N. (2016). Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*, 133(24), 2404–2412. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612>
65. Boretto, P., Patel, N. H., Patel, K., Rana, M., Saglietto, A., Soni, M., Ahmad, M., Sin Ying Ho, J., De Filippo, O., Providencia, R. A., Hyett Bray, J. J., & D'Ascenzo, F. (2023). Prognosis prediction in cardiac amyloidosis by cardiac magnetic resonance imaging: a systematic review with meta-analysis. *European heart journal open*, 3(5), oead092. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead092>
66. Tovar, N., Rodríguez-Lobato, L. G., Cibeira, M. T., Magnano, L., Isola, I., Rosiñol, L., Bladé, J., & Fernández de Larrea, C. (2018). Bone marrow plasma cell infiltration in light chain amyloidosis: impact on organ involvement and outcome. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 25(2), 79–85. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1443439>
67. Petruzzello, F., Zeppa, P., Catalano, L., Cozzolino, I., Gargiulo, G., Musto, P., D'Auria, F., Liso, V., Rizzi, R., Caruso, N., Califano, C., Piro, E., Musso, M., Bonanno, V., Pia Falcone, A., Tafuto, S., Di Raimondo, F., De Laurentiis, M., Pane, F., Palombini, L., ... Rotali, B. (2010). Amyloid in bone marrow smears of patients affected by multiple myeloma. *Annals of hematology*, 89(5), 469–474. <https://doi.org/10.1007/s00277-009-0857-9>
68. Colombat, M., Gaspard, M., Camus, M., Dalloux-Chioccioli, J., Delas, A., Poullot, E., Moktefi, A., François, A., Moreau, A., Gibier, J. B., Raynaud, P., Huart, A., Piedrafito, A., Gilhodes, J., Lairez, O., Grateau, G., Georgin-Lavialle, S., Maisonneuve, H., Moreau, P., Jaccard, A., ... Burlet-Schiltz, O. (2022). Mass spectrometry-based proteomics in clinical practice amyloid typing: state-of-the-art from a French nationwide cohort. *Haematologica*, 107(12), 2983–2987. <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281431>
69. Razvi, Y., Patel, R. K., Fontana, M., & Gillmore, J. D. (2021). Cardiac Amyloidosis: A Review of Current Imaging Techniques. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 751293. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.751293>
70. Varga, C., Dorbala, S., Lousada, I., Polydefkis, M. J., Wechalekar, A., Maurer, M. S., & Comenzo, R. L. (2021). The diagnostic challenges of cardiac amyloidosis: A practical approach to the two main types. *Blood reviews*, 45, 100720. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100720>
71. Dima, D., Mazzone, S., Anwer, F., Khouri, J., Samaras, C., Valent, J., & Williams, L. (2023). Diagnostic and Treatment Strategies for AL Amyloidosis in an Era of Therapeutic Innovation. *JCO oncology practice*, 19(5), 265–275. <https://doi.org/10.1200/OP22.00396>
72. Merlini, G., Dispenzieri, A., Santhorawala, V., Schönland, S. O., Palladini, G., Hawkins, P. N., & Gertz, M. A. (2018). Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nature reviews. Disease primers*, 4(1), 38. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0034-3>
73. Bhutani, D., & Lentzsch, S. (2020). Diagnosis and management of systemic light chain AL amyloidosis. *Pharmacology & therapeutics*, 214, 107612. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107612>
74. Abeykoon, J. P., Tawfiq, R. K., Kumar, S., & Ansell, S. M. (2022). Monoclonal gammopathy of undetermined significance: evaluation, risk assessment, management, and beyond. *Faculty reviews*, 11, 34. <https://doi.org/10.12703/r/11-34>
75. Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Blade, J., Merlini, G., Mateos, M. V., Kumar, S., Hillengass, J., Kastritis, E., Richardson, P., Landgren, O., Paiva, B., Dispenzieri, A., Weiss, B., LeLeu, X., Zweegman, S., Lonial, S., Rosinol, L., Zamagni, E., Jagannath, S., ... Miguel, J. F. (2014). International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet. Oncology*, 15(12), e538–e548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)

76. Lachmann, H. J., Booth, D. R., Booth, S. E., Bybee, A., Gilbertson, J. A., Gillmore, J. D., Pepys, M. B., & Hawkins, P. N. (2002). Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 346(23), 1786–1791. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa013354>
77. Gillmore, J. D., Wechalekar, A., Bird, J., Cavenagh, J., Hawkins, S., Kazmi, M., Lachmann, H. J., Hawkins, P. N., Pratt, G., & BCSH Committee (2015). Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *British journal of haematology*, 168(2), 207–218. <https://doi.org/10.1111/bjh.13156>
78. Sekijima Y. (2015). Transthyretin (ATTR) amyloidosis: clinical spectrum, molecular pathogenesis and disease-modifying treatments. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 86(9), 1036–1043. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-308724>
79. Jacobson, D. R., Pastore, R. D., Yaghoubian, R., Kane, I., Gallo, G., Buck, F. S., & Buxbaum, J. N. (1997). Variant-sequence transthyretin (isoleucine 122) in late-onset cardiac amyloidosis in black Americans. *The New England journal of medicine*, 336(7), 466–473. <https://doi.org/10.1056/NEJM199702133360703>
80. Rahbari, R., Wuster, A., Lindsay, S. J., Hardwick, R. J., Alexandrov, L. B., Turki, S. A., Dominiczak, A., Morris, A., Porteous, D., Smith, B., Stratton, M. R., UK10K Consortium, & Hurles, M. E. (2016). Timing, rates and spectra of human germline mutation. *Nature genetics*, 48(2), 126–133. <https://doi.org/10.1038/ng.3469>
81. Castaño, A., Helmke, S., Alvarez, J., Delisle, S., & Maurer, M. S. (2012). Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn.)*, 18(6), 315–319. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2012.00303.x>
82. Dispenzieri, A. (2018). The continuum of monoclonal gammopathies and amyloidosis. *Blood*, 131(24), 2675–2685. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-778322>
83. Siddiqi, O. K., & Ruberg, F. L. (2018). Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends in cardiovascular medicine*, 28(1), 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.07.004>
84. Palladini, G., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Kumar, S., Wechalekar, A., Hawkins, P. N., Schönland, S., Hegenbart, U., Comenzo, R., Kastiris, E., Dimopoulos, M. A., Jaccard, A., Klersy, C., & Merlini, G. (2012). New criteria for response to treatment in immunoglobulin light chain amyloidosis based on free light chain measurement and cardiac biomarkers: impact on survival outcomes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 30(36), 4541–4549. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.7614>
85. Lane, T., Fontana, M., Martinez-Naharro, A., Quarta, C. C., Whelan, C. J., Petrie, A., Rowczenio, D. M., Gilbertson, J. A., Hutt, D. F., Rezk, T., Strehina, S. G., Caringal-Galima, J., Manwani, R., Sharpley, F. A., Wechalekar, A. D., Lachmann, H. J., Mahmood, S., Sachchithanantham, S., Drage, E. P. S., Jenner, H. D., ... Gillmore, J. D. (2019). Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*, 140(1), 16–26. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038169>
86. Sperry, B. W., Vranian, M. N., Hachamovitch, R., Joshi, H., McCarthy, M., Ikram, A., & Hanna, M. (2016). Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *International journal of cardiology*, 214, 477–481. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.030>
87. Grogan, M., Dispenzieri, A., & Gertz, M. A. (2017). Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart (British Cardiac Society)*, 103(14), 1065–1072. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310704>
88. Gillmore, J. D., Damy, T., Fontana, M., Hutchinson, M., Lachmann, H. J., Martinez-Naharro, A., Quarta, C. C., Rezk, T., Whelan, C. J., Gonzalez-Lopez, E., Lane, T., Gilbertson, J. A., Rowczenio, D., Petrie, A., & Hawkins, P. N. (2018). A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *European heart journal*, 39(30), 2799–2806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx589>
89. Simões, M. V., Fernandes, F., Marcondes-Braga, F. G., Scheinberg, P., Correia, E. B., Rohde, L. E. P., Bacal, F., Alves, S. M. M., Mangini, S., Biolo, A., Beck-da-Silva, L., Szor, R. S., Marques Junior, W., Oliveira, A. S. B., Cruz, M. W., Bueno, B. V. K., Hajjar, L. A., Issa, A. F. C., Ramires, F. J. A., Coelho Filho, O. R., ... Mesquita, E. T. (2021). Position Statement on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis - 2021. Posicionamento sobre Diagnóstico e Tratamento da Amiloidose Cardíaca – 2021. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 117(3), 561–598. <https://doi.org/10.36660/abc.20210718>
90. Maurer, M. S., Schwartz, J. H., Gundapaneni, B., Elliott, P. M., Merlini, G., Waddington-Cruz, M., Kristen, A. V., Grogan, M., Witteles, R., Damy, T., Drachman, B. M., Shah, S. J., Hanna, M., Judge, D. P., Barsdorf, A. I., Huber, P., Patterson, T. A., Riley, S., Schumacher, J., Stewart, M., ... ATTR-ACT Study Investigators (2018). Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*, 379(11), 1007–1016. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
91. Dittrich, T., Bochtler, T., Kimmich, C., Becker, N., Jauch, A., Goldschmidt, H., Ho, A. D., Hegenbart, U., & Schönland, S. O. (2017). AL amyloidosis patients with low amyloidogenic free light chain levels at first diagnosis have an excellent prognosis. *Blood*, 130(5), 632–642. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-02-767475>
92. Palladini, G., Hegenbart, U., Milani, P., Kimmich, C., Foli, A., Ho, A. D., Vidus Rosin, M., Albertini, R., Moratti, R., Merlini, G., & Schönland, S. (2014). A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood*, 124(15), 2325–2332. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-570010>
93. Palladini, G., & Merlini, G. (2022). How I treat AL amyloidosis. *Blood*, 139(19), 2918–2930. <https://doi.org/10.1182/blood.2020008737>
94. Maurer, M. S., Bokhari, S., Damy, T., Dorbala, S., Drachman, B. M., Fontana, M., Grogan, M., Kristen, A. V., Lousada, I., Nativi-Nicolau, J., Cristina Quarta, C., Rapezzi, C., Ruberg, F. L., Witteles, R., & Merlini, G. (2019). Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circulation. Heart failure*, 12(9), e006075. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075>

95. Kitaoka, H., Izumi, C., Izumiya, Y., Inomata, T., Ueda, M., Kubo, T., Koyama, J., Sano, M., Sekijima, Y., Tahara, N., Tsukada, N., Tsujita, K., Tsutsui, H., Tomita, T., Amano, M., Endo, J., Okada, A., Oda, S., Takashio, S., Baba, Y., ... Japanese Circulation Society Joint Working Group (2020). JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 84(9), 1610–1671. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0110>
96. Rapezzi, C., Elliott, P., Damy, T., Nativi-Nicolau, J., Berk, J. L., Velazquez, E. J., Boman, K., Gundapaneni, B., Patterson, T. A., Schwartz, J. H., Sultan, M. B., & Maurer, M. S. (2021). Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT. *JACC. Heart failure*, 9(2), 115–123. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.09.011>
97. Adams, D., Gonzalez-Duarte, A., O'Riordan, W. D., Yang, C. C., Ueda, M., Kristen, A. V., Tournev, I., Schmidt, H. H., Coelho, T., Berk, J. L., Lin, K. P., Vita, G., Attarian, S., Planté-Bordeneuve, V., Mezei, M. M., Campistol, J. M., Buades, J., Brannagan, T. H., 3rd, Kim, B. J., Oh, J., ... Suhr, O. B. (2018). Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 379(1), 11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>
98. Benson, M. D., Waddington-Cruz, M., Berk, J. L., Polydefkis, M., Dyck, P. J., Wang, A. K., Planté-Bordeneuve, V., Barroso, F. A., Merlini, G., Obici, L., Scheinberg, M., Brannagan, T. H., 3rd, Litchy, W. J., Whelan, C., Drachman, B. M., Adams, D., Heitner, S. B., Conceição, I., Schmidt, H. H., Vita, G., ... Coelho, T. (2018). Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 379(1), 22–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
99. Maurer, M. S., Kale, P., Fontana, M., Berk, J. L., Grogan, M., Gustafsson, F., Hung, R. R., Gottlieb, R. L., Damy, T., González-Duarte, A., Sarswat, N., Sekijima, Y., Tahara, N., Taylor, M. S., Kubanek, M., Donal, E., Palecek, T., Tsujita, K., Tang, W. H. W., Yu, W. C., ... APOLLO-B Trial Investigators (2023). Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 389(17), 1553–1565. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2300757>
100. Coelho, T., Marques, W., Jr, Dasgupta, N. R., Chao, C. C., Parman, Y., França, M. C., Jr, Guo, Y. C., Wixner, J., Ro, L. S., Callandra, C. R., Kowacs, P. A., Berk, J. L., Obici, L., Barroso, F. A., Weiler, M., Conceição, I., Jung, S. W., Buchele, G., Brambatti, M., Chen, J., ... NEURO-TTRansform Investigators (2023). Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA*, 330(15), 1448–1458. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.18688>
101. Griffin, J. M., Rosenblum, H., & Maurer, M. S. (2021). Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circulation research*, 128(10), 1554–1575. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318187>
102. Berk, J. L., Suhr, O. B., Obici, L., Sekijima, Y., Zeldenrust, S. R., Yamashita, T., Heneghan, M. A., Gorevic, P. D., Litchy, W. J., Wiesman, J. F., Nordh, E., Corato, M., Lozza, A., Cortese, A., Robinson-Papp, J., Colton, T., Rybin, D. V., Bisbee, A. B., Ando, Y., Ikeda, S., ... Diflunisal Trial Consortium (2013). Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 310(24), 2658–2667. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283815>
103. Siddiqi, O. K., Mints, Y. Y., Berk, J. L., Connors, L., Doros, G., Gopal, D. M., Kataria, S., Lohrmann, G., Pipilas, A. R., & Ruberg, F. L. (2022). Diflunisal treatment is associated with improved survival for patients with early stage wild-type transthyretin (ATTR) amyloid cardiomyopathy: the Boston University Amyloidosis Center experience. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 29(2), 71–78. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.2000388>
104. Gillmore, J. D., Judge, D. P., Cappelli, F., Fontana, M., Garcia-Pavia, P., Gibbs, S., Grogan, M., Hanna, M., Hoffman, J., Masri, A., Maurer, M. S., Nativi-Nicolau, J., Obici, L., Poulsen, S. H., Rockhold, F., Shah, K. B., Soman, P., Garg, J., Chiswell, K., Xu, H., ... ATTRi-bute-CM Investigators (2024). Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*, 390(2), 132–142. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305434>
105. aus dem Siepen, F., Bauer, R., Aurich, M., Buss, S. J., Steen, H., Altland, K., Katus, H. A., & Kristen, A. V. (2015). Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug design, development and therapy*, 9, 6319–6325. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S96893>
106. Fernandes, L., Cardim-Pires, T. R., Foguel, D., & Palhano, F. L. (2021). Green Tea Polyphenol Epigallocatechin-Gallate in Amyloid Aggregation and Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in neuroscience*, 15, 718188. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.718188>
107. Kristen, A. V., Lehrke, S., Buss, S., Mereles, D., Steen, H., Ehlermann, P., Hardt, S., Giannitsis, E., Schreiner, R., Haberkorn, U., Schnabel, P. A., Linke, R. P., Röcken, C., Wanker, E. E., Dengler, T. J., Altland, K., & Katus, H. A. (2012). Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*, 101(10), 805–813. <https://doi.org/10.1007/s00392-012-0463-z>
108. Castaño, A., Drachman, B. M., Judge, D., & Maurer, M. S. (2015). Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart failure reviews*, 20(2), 163–178. <https://doi.org/10.1007/s10741-014-9462-7>
109. Suhr, O. B., Herlenius, G., Friman, S., & Ericzon, B. G. (2000). Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*, 6(3), 263–276. <https://doi.org/10.1053/lv.2000.6145>
110. Gertz, M. A., Benson, M. D., Dyck, P. J., Grogan, M., Coelho, T., Cruz, M., Berk, J. L., Plante-Bordeneuve, V., Schmidt, H. H. J., & Merlini, G. (2015). Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(21), 2451–2466. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.075>

111. Lakhdar, S., Buttar, C., Nassar, M., Ciobanu, C., Patel, R., & Munira, M. S. (2022). Outcomes of heart transplantation in cardiac amyloidosis: an updated systematic review. *Heart failure reviews*, 27(6), 2201–2209. <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10252-8>
112. Vaidya, G. N., Patel, J. K., Kittleson, M., Chang, D. H., Kransdorf, E., Geft, D., Czer, L., Vescio, R., Esmailian, F., & Kobashigawa, J. A. (2021). Intermediate-term outcomes of heart transplantation for cardiac amyloidosis in the current era. *Clinical transplantation*, 35(6), e14308. <https://doi.org/10.1111/ctr.14308>
113. Paulus, W. J., & Tschöpe, C. (2013). A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(4), 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.092>
114. Belfeki, N., Ghriss, N., Monchi, M., & Moini, C. (2023). State of the Art of Cardiac Amyloidosis. *Biomedicines*, 11(4), 1045. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041045>
115. McMurray, J. J., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Solomon, S. D., Swedberg, K., Zile, M. R., & PARADIGM-HF Investigators and Committees (2014). Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *The New England journal of medicine*, 371(11), 993–1004. <https://doi.org/10.1056>
116. Dobner, S., Bernhard, B., Asatryan, B., Windecker, S., Stortecky, S., Pilgrim, T., Gräni, C., & Hunziker, L. (2023). SGLT2 inhibitor therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy: early tolerance and clinical response to dapagliflozin. *ESC heart failure*, 10(1), 397–404. <https://doi.org/10.1002/ehf2.14188/NEJMoa1409077>
117. Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Anand, I. S., Ge, J., Lam, C. S. P., Maggioni, A. P., Martinez, F., Packer, M., Pfeffer, M. A., Pieske, B., Redfield, M. M., Rouleau, J. L., van Veldhuisen, D. J., Zannad, F., Zile, M. R., Desai, A. S., Claggett, B., Jhund, P. S., Boytsov, S. A., Comin-Colet, J., ... PARAGON-HF Investigators and Committees (2019). Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 381(17), 1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa190865>
118. Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Claggett, B., de Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Lam, C. S. P., Martinez, F., Shah, S. J., Desai, A. S., Jhund, P. S., Belohlavek, J., Chiang, C. E., Borleffs, C. J. W., Comin-Colet, J., Dobreanu, D., Drozd, J., Fang, J. C., ... DELIVER Trial Committees and Investigators (2022). Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *The New England journal of medicine*, 387(12), 1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
119. Bhatt, D. L., Szarek, M., Steg, P. G., Cannon, C. P., Leiter, L. A., McGuire, D. K., Lewis, J. B., Riddle, M. C., Voors, A. A., Metra, M., Lund, L. H., Komajda, M., Testani, J. M., Wilcox, C. S., Ponikowski, P., Lopes, R. D., Verma, S., Lapuerta, P., Pitt, B., & SOLIST-WHF Trial Investigators (2021). Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *The New England journal of medicine*, 384(2), 117–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
120. Biegus, J., Voors, A. A., Collins, S. P., Kosiborod, M. N., Teerlink, J. R., Angermann, C. E., Tromp, J., Ferreira, J. P., Nassif, M. E., Psotka, M. A., Brueckmann, M., Salsali, A., Blatchford, J. P., & Ponikowski, P. (2023). Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *European heart journal*, 44(1), 41–50. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac530>
121. Muchtar, E., Gertz, M. A., Kumar, S. K., Lin, G., Boilson, B., Clavell, A., Lacy, M. Q., Buadi, F. K., Hayman, S. R., Kapoor, P., Dingli, D., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., & Grogan, M. (2018). Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use?. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 25(2), 86–92. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1449744>
122. Silverii, M. V., Argirò, A., Baldasseroni, S., Fumagalli, C., Zampieri, M., Guerrieri, L., Bartolini, S., Mazzoni, C., Burgisser, C., Tomberli, A., Di Mario, C., Marchionni, N., Olivotto, I., Perfetto, F., Fattirolli, F., & Cappelli, F. (2023). Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Internal and emergency medicine*, 18(2), 585–593. <https://doi.org/10.1007/s11739-022-03125-3>
123. Nakaya, Y., Ogimoto, A., & Kitaoka, H. (2023). Changes in Exercise Tolerance over Time in Patients with Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Treated with Tafamidis. *International heart journal*, 64(4), 647–653. <https://doi.org/10.1536/ihj.23-075>
124. Lu, Y., Bai, G., Wang, W., & Li, G. (2024). Complexities of Coexisting Cardiac Amyloidosis and Coronary Artery Disease: A Contemporary Review of Diagnostic and Treatment Approaches. *Cardiology in review*, 10.1097/CRD.0000000000000664. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000664>
125. Wittich, C. M., Neben-Wittich, M. A., Mueller, P. S., Gertz, M. A., & Edwards, W. D. (2007). Deposition of amyloid proteins in the epicardial coronary arteries of 58 patients with primary systemic amyloidosis. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 16(2), 75–78. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2006.09.011>
126. Ishikawa, Y., Ishii, T., Masuda, S., Asuwa, N., Kiguchi, H., Hirai, S., & Murayama, A. (1996). Myocardial ischemia due to vascular systemic amyloidosis: a quantitative analysis of autopsy findings on stenosis of the intramural coronary arteries. *Pathology international*, 46(3), 189–194. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1996.tb03597.x>
127. Clemmensen, T. S., Eiskjær, H., Mølgaard, H., Larsen, A. H., Soerensen, J., Andersen, N. F., Tolbod, L. P., Harms, H. J., & Poulsen, S. H. (2018). Abnormal Coronary Flow Velocity Reserve and Decreased Myocardial Contractile Reserve Are Main Factors in Relation to Physical Exercise Capacity in Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 31(1), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2017.09.007>

128. Dorbala, S., Vangala, D., Bruyere, J., Jr, Quarta, C., Kruger, J., Padera, R., Foster, C., Hanley, M., Di Carli, M. F., & Falk, R. (2014). Coronary microvascular dysfunction is related to abnormalities in myocardial structure and function in cardiac amyloidosis. *JACC. Heart failure*, 2(4), 358–367. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.03.009>
129. Smith, A., Edlin, J., Hinds, C., & Ambekar, S. (2020). Coronary revascularisation in cardiac amyloidosis. *Journal of cardiac surgery*, 35(11), 3248–3250. <https://doi.org/10.1111/jocs.14985>
130. Treibel, T. A., Fontana, M., Gilbertson, J. A., Castelletti, S., White, S. K., Scully, P. R., Roberts, N., Hutt, D. F., Rowczenio, D. M., Whelan, C. J., Ashworth, M. A., Gillmore, J. D., Hawkins, P. N., & Moon, J. C. (2016). Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 9(8), e005066. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.116.005066>
131. Ternacle, J., Krapf, L., Mohty, D., Magne, J., Nguyen, A., Galat, A., Gallet, R., Teiger, E., Côté, N., Clavel, M. A., Tournoux, F., Pibarot, P., & Damy, T. (2019). Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(21), 2638–2651. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.056>
132. Galat, A., Guellich, A., Bodez, D., Slama, M., Dijos, M., Zeitoun, D. M., Milleron, O., Attias, D., Dubois-Randé, J. L., Mohty, D., Audureau, E., Teiger, E., Rosso, J., Monin, J. L., & Damy, T. (2016). Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg?. *European heart journal*, 37(47), 3525–3531. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw033>
133. Cavalcante, J. L., Rijal, S., Abdelkarim, I., Althouse, A. D., Sharbaugh, M. S., Fridman, Y., Soman, P., Forman, D. E., Schindler, J. T., Gleason, T. G., Lee, J. S., & Schelbert, E. B. (2017). Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*, 19(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0415-x>
134. Castaño, A., Narotsky, D. L., Hamid, N., Khalique, O. K., Morgenstern, R., DeLuca, A., Rubin, J., Chiuzan, C., Nazif, T., Vahl, T., George, I., Kodali, S., Leon, M. B., Hahn, R., Bokhari, S., & Maurer, M. S. (2017). Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *European heart journal*, 38(38), 2879–2887. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx350>
135. Jaiswal, V., Ang, S. P., Chia, J. E., Abdelazem, E. M., Jaiswal, A., Biswas, M., Gimelli, A., Parwani, P., Siller-Matula, J. M., & Mamas, M. A. (2022). Echocardiographic predictors of presence of cardiac amyloidosis in aortic stenosis. *European heart journal. Cardiovascular Imaging*, 23(10), 1290–1301. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac146>
136. Robin, G., Cognet, T., Bouisset, F., Cariou, E., Méjean, S., Pradel, S., Colombat, M., Galinier, M., Carrié, D., Lairez, O., & Toulouse Amyloidosis Research Network Collaborators (2021). Value of Longitudinal Strain to Identify Wild-Type Transthyretin Amyloidosis in Patients With Aortic Stenosis. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*, 85(9), 1494–1504. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-1064>
137. Oike, F., Usuku, H., Yamamoto, E., Marume, K., Takashio, S., Ishii, M., Tabata, N., Fujisue, K., Yamanaga, K., Sueta, D., Hanatani, S., Arima, Y., Araki, S., Oda, S., Kawano, H., Soejima, H., Matsushita, K., Ueda, M., Fukui, T., & Tsujita, K. (2022). Utility of left atrial and ventricular strain for diagnosis of transthyretin amyloid cardiomyopathy in aortic stenosis. *ESC heart failure*, 9(3), 1976–1986. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13909>
138. Nitsche, C., Aschauer, S., Kammerlander, A. A., Schneider, M., Poschner, T., Duca, F., Binder, C., Koschutnik, M., Stiftinger, J., Goliash, G., Siller-Matula, J., Winter, M. P., Anvari-Pirsch, A., Andreas, M., Geppert, A., Beitzke, D., Loewe, C., Hacker, M., Agis, H., Kain, R., ... Mascherbauer, J. (2020). Light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis in severe aortic stenosis: prevalence, screening possibilities, and outcome. *European journal of heart failure*, 22(10), 1852–1862. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1756>
139. Scully, P. R., Patel, K. P., Saberwal, B., Klotz, E., Augusto, J. B., Thornton, G. D., Hughes, R. K., Manisty, C., Lloyd, G., Newton, J. D., Sabharwal, N., Kelion, A., Kennon, S., Ozkor, M., Mullen, M., Hartman, N., Cavalcante, J. L., Menezes, L. J., Hawkins, P. N., Treibel, T. A., ... Pugliese, F. (2020). Identifying Cardiac Amyloid in Aortic Stenosis: ECV Quantification by CT in TAVR Patients. *JACC. Cardiovascular imaging*, 13(10), 2177–2189. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.029>
140. Gama, F., Rosmini, S., Bandula, S., Patel, K. P., Massa, P., Tobon-Gomez, C., Ecke, K., Stroud, T., Condron, M., Thornton, G. D., Bennett, J. B., Wechelakar, A., Gillmore, J. D., Whelan, C., Lachmann, H., Taylor, S. A., Pugliese, F., Fontana, M., Moon, J. C., Hawkins, P. N., ... Treibel, T. A. (2022). Extracellular Volume Fraction by Computed Tomography Predicts Long-Term Prognosis Among Patients With Cardiac Amyloidosis. *JACC. Cardiovascular imaging*, 15(12), 2082–2094. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.08.006>
141. Ricci, F., Ceriello, L., Khanji, M. Y., Dangas, G., Bucciarelli-Ducci, C., Di Mauro, M., Fedorowski, A., Zimarino, M., & Gallina, S. (2021). Prognostic Significance of Cardiac Amyloidosis in Patients With Aortic Stenosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC. Cardiovascular imaging*, 14(1), 293–295. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.07.011>
142. Rosenblum, H., Masri, A., Narotsky, D. L., Goldsmith, J., Hamid, N., Hahn, R. T., Kodali, S., Vahl, T., Nazif, T., Khalique, O. K., Bokhari, S., Soman, P., Cavalcante, J. L., Maurer, M. S., & Castaño, A. (2021). Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *European journal of heart failure*, 23(2), 250–258. <https://doi.org/10.1002/ehfj.1974>
143. Cannata, F., Chiarito, M., Pinto, G., Villaschi, A., Sanz-Sánchez, J., Fazzari, F., Regazzoli, D., Mangieri, A., Bragato, R. M., Colombo, A., Reimers, B., Condorelli, G., & Stefanini, G. G. (2022). Transcatheter aortic valve replacement in aortic stenosis and cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC heart failure*, 9(5), 3188–3197. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13876>
144. Bonelli, A., Paris, S., Nardi, M., Henein, M. Y., Agrícola, E., Troise, G., & Faggiano, P. (2021). Aortic Valve Stenosis and Cardiac Amyloidosis: A Misleading Association. *Journal of clinical medicine*, 10(18), 4234. <https://doi.org/10.3390/jcm10184234>

145. Falk, R. H., Alexander, K. M., Liao, R., & Dorbala, S. (2016). AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(12), 1323–1341. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.053>
146. Georgiopoulos, G., Makris, N., Laina, A., Theodorakakou, F., Briassoulis, A., Trougakos, I. P., Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., & Stamatelopoulos, K. (2023). Cardiovascular Toxicity of Proteasome Inhibitors: Underlying Mechanisms and Management Strategies: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC: CardioOncology*, 5(1), 1–21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.12.005>
147. Kastritis, E., Palladini, G., Minnema, M. C., Wechalekar, A. D., Jaccard, A., Lee, H. C., Santhorawala, V., Gibbs, S., Mollee, P., Venner, C. P., Lu, J., Schönland, S., Gatt, M. E., Suzuki, K., Kim, K., Cibeira, M. T., Beksac, M., Libby, E., Valent, J., Hungria, V., ... AN-DROMEDA Trial Investigators (2021). Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *The New England journal of medicine*, 385(1), 46–58. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028631>
148. Wechalekar, A. D., Cibeira, M. T., Gibbs, S. D., Jaccard, A., Kumar, S., Merlini, G., Palladini, G., Santhorawala, V., Schönland, S., Venner, C., Boccadoro, M., & Kastritis, E. (2023). Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*, 30(1), 3–17. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2093635>
149. Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., Asteggiano, R., Aznar, M. C., Bergler-Klein, J., Boriani, G., Cardinale, D., Cordoba, R., Cosyns, B., Cutter, D. J., de Azambuja, E., de Boer, R. A., Dent, S. F., Farmakis, D., Gevaert, S. A., Gorog, D. A., Herrmann, J., Lenihan, D., Moslehi, J., ... ESC Scientific Document Group (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European heart journal*, 43(41), 4229–4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
150. Kittleson, M. M., Maurer, M. S., Ambardekar, A. V., Bullock-Palmer, R. P., Chang, P. P., Eisen, H. J., Nair, A. P., Nativi-Nicolau, J., Ruberg, F. L., & American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology (2020). Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 142(1), e7–e22. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000792>
151. García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Revista Española de Cardiología*. 2011;64(9):797-808. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.05.003>
152. Povar-Echeverría M, Auquilla-Clavijo PE, Povar-Marco BJ, Moreno-Esteban EM, Figueras-Villalba MP. Amiloidosis cardíaca: revisión de una serie de casos. *Revista de Cardiología*. 2018;90(3):259-265.
153. Bukhari, S., Khan, S. Z., Ghoweba, M., Khan, B., & Bashir, Z. (2024). Arrhythmias and Device Therapies in Cardiac Amyloidosis. *Journal of clinical medicine*, 13(5), 1300. <https://doi.org/10.3390/jcm13051300>
154. Aktaa, S., Abdin, A., Arbelo, E., Burri, H., Vernooij, K., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Defaye, P., Deharo, J. C., Drosart, I., Foldager, D., Gold, M. R., Johansen, J. B., Leyva, F., Linde, C., Michowitz, Y., Kronborg, M. B., Slotwiner, D., Steen, T., Tolosana, J. M., ... Gale, C. P. (2022). European Society of Cardiology Quality Indicators for the care and outcomes of cardiac pacing: developed by the Working Group for Cardiac Pacing Quality Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*, 24(1), 165–172. <https://doi.org/10.1093/europace/euab193>