

Posicionamiento mexicano para el diagnóstico y tratamiento de amiloidosis cardíaca

Mexican position paper for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis

Enrique A. Berrios-Bárcenas^{1,2*}, José A. Cigarroa-López^{3,4,5}, Jorge E. Cossio-Aranda⁶,
Zuñilma Y. Vásquez-Ortiz^{7,8,9}, Gerardo Rodríguez-Díez^{10,11}, Luis Baeza-Herrera¹², Juan Cordero-Cabra¹³,
Julieta Morales-Portano¹⁰, Erick Alexanderson-Rosas¹, Isabel Carvajal-Juárez^{1,3}, Amada Álvarez-Sangabriel¹,
Antonio Jordán-Ríos¹, Juan B. Ivey-Miranda³, Cecilia Escalante-Seyffert², Flavio A. Grimaldo¹,
Pablo Hernández-Reyes⁷, José S. Láinez-Zelaya¹⁴, Jorge A. Lara-Vargas¹⁰, Aloha Meave-González¹,
Blanca R. Ibarra-Ibarra¹, Solange G. Koretzky^{1,15} y Antonio Magaña-Serrano^{3,4,5}

¹Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; ²Hospital Español de México, Ciudad de México; ³Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México; ⁴Asociación Mexicana de Insuficiencia Cardíaca, Ciudad de México; ⁵Asociación Nacional de Cardiólogos de México, Ciudad de México; ⁶Sociedad Mexicana de Cardiología, Ciudad de México; ⁷Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ⁸Sociedad Nacional de Ecocardiografía de México, Ciudad de México; ⁹Centro Médico ABC Santa Fe, Ciudad de México; ¹⁰Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México; ¹¹Sociedad Mexicana de Electrofisiología y Estimulación Cardíaca, Ciudad de México; ¹²Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Yucatán; ¹³Hospital Puerta de Hierro Norte, Jalisco; ¹⁴Hospital Regional de Alta Especialidad Centenario de la Revolución Mexicana, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Morelos; ¹⁵Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México. México

Resumen

La amiloidosis es una enfermedad heterogénea, de origen hereditario o adquirido, que se caracteriza por el depósito anormal de proteínas fibrilares en diversos tejidos. Esta enfermedad puede manifestarse de manera localizada o sistémica, lo que genera una amplia variabilidad en su presentación clínica y, frecuentemente, retrasa el diagnóstico. Por ello, es fundamental la identificación temprana de los signos y síntomas para mejorar el pronóstico. El primer posicionamiento mexicano sobre la amiloidosis cardíaca tiene como objetivo resumir las principales características de la enfermedad y sus subtipos, identificando datos de alarma que incrementen la sospecha de su presencia. Además, busca ofrecer un algoritmo diagnóstico que integre los estudios de imagen y de laboratorio disponibles en nuestro país, con el fin de simplificar la toma de decisiones y llegar a un diagnóstico de manera rápida, práctica y actualizada, basado en recomendaciones sustentadas en evidencia científica. Una vez confirmado el diagnóstico, se abordan los distintos retos terapéuticos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, ya que los pacientes no responden al tratamiento convencional de insuficiencia cardíaca. Por ello, el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente, teniendo en cuenta la presencia de otras comorbilidades. Finalmente, se presentan los principales factores pronósticos que guiarán un tratamiento adecuado, incluyendo los resultados del asesoramiento genético.

Palabras clave: Amiloidosis. Amiloidosis cardíaca. Amiloidosis de inmunoglobulinas de cadenas ligeras. Transtiretina. Diagnóstico. Pronóstico. Tratamiento.

*Correspondencia:

José A. Cigarroa-López

E-mail: drangelcigarroa@gmail.com

Enrique A. Berrios-Bárcenas

E-mail: enrique.berrios@cardiologia.org

1405-9940 / © 2024 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 28-08-2024

Fecha de aceptación: 04-09-2024

DOI: 10.24875/ACM.M24000097

Disponible en internet: 28-10-2024

Arch Cardiol Mex. 2024;94(Supl 3):1-33

www.archivoscardiologia.com

Abstract

Amyloidosis is a heterogeneous, hereditary or acquired disease characterized by the abnormal deposition of fibrillar proteins in various tissues. The disease can be either localized or systemic, leading to significant variability in its clinical presentation and often causing diagnostic delays. For this reason, early identification of signs and symptoms is essential to improve prognosis. The first Mexican position paper on cardiac amyloidosis aims to summarize the main features of the disease and its subtypes, identifying warning signs that increase clinical suspicion. Additionally, it provides a diagnostic algorithm incorporating the imaging and laboratory studies available in our country, to streamline decision-making and facilitate a fast, practical, and up-to-date diagnosis based on evidence-based recommendations. Once the diagnosis is confirmed, the various therapeutic challenges of this disease, both pharmacological and non-pharmacological, are discussed, as patients do not respond to conventional heart failure treatments. Therefore, treatment must be individualized for each patient, considering the presence of other comorbidities. Finally, the key prognostic factors are outlined to guide appropriate treatment, including results from genetic counseling.

Keywords: Amyloidosis. Cardiac amyloidosis. immunoglobulin light-chain amyloidosis. Transthyretin. Diagnosis. Prognosis. Treatment

Introducción

La amiloidosis cardiaca (AC) emerge como un desafío clínico significativo en la actualidad, lo que ha ocasionado una creciente atención por parte de la comunidad médica debido a su impacto en la función cardiaca. Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación anormal de proteínas fibrilares en el tejido cardiaco y se manifiesta como una entidad heterogénea con diversas presentaciones clínicas y pronósticos. A medida que la comprensión de la amiloidosis ha evolucionado, es necesario profundizar en las generalidades y tipos específicos que afectan el corazón.

Debido a la baja sensibilidad de algunas pruebas tradicionales para detectar la presencia de AC en etapas iniciales, se deben desarrollar técnicas innovadoras en el campo de la imagenología y biomarcadores. La identificación precoz de la enfermedad es esencial para mejorar el pronóstico.

La variabilidad en la presentación clínica de la AC y su capacidad para imitar otras enfermedades cardiacas comunes genera un dilema diagnóstico, y a menudo conduce a diagnósticos erróneos y retraso en el tratamiento. Esta realidad, en la que la AC es a veces la gran imitadora, plantea la pregunta de cómo podemos mejorar la conciencia clínica y la diferenciación precisa entre la amiloidosis y otras afecciones cardiacas, para evitar el uso de evaluaciones y pruebas redundantes. De este modo también surge la idea de plantear la interrogante de reconsiderar la amiloidosis como una entidad puramente asociada con la vejez.

El posicionamiento tiene como objetivo evaluar y resumir la evidencia disponible con el fin de proporcionar a los profesionales de la salud una herramienta práctica y actualizada basada en evidencia científica,

de esta manera se busca mejorar el enfoque clínico, diagnóstico y terapéutico de la amiloidosis.

El posicionamiento debe facilitar la toma de decisiones de los profesionales de la salud en la práctica diaria, sin embargo no anula la responsabilidad de cada profesional de tomar decisiones apropiadas y precisas en consideración de la condición de salud de cada paciente.

Clases de recomendación

Clase I	Evidencia y/o acuerdo general de que un procedimiento o tratamiento es efectivo, beneficioso y útil.	Se recomienda/ está indicado.
Clase II	Evidencia conflictiva y/o divergencia de opiniones sobre la utilidad/beneficio del procedimiento o tratamiento.	
Clase IIa	El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.	Se debe considerar.
Clase IIb	La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión.	Se puede considerar.
Clase III	Evidencia o acuerdo general de que el procedimiento/tratamiento no son útiles/efectivos y en algunos casos puede ser perjudicial.	No se recomienda.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia	
Nivel A	Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis.

Nivel B	Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o grandes ensayos clínicos no aleatorizados.
Nivel C	Consenso de opinión de expertos y/o pequeños ensayos, estudios retrospectivos y registros.

Fisiopatología

La amiloidosis es un trastorno de origen proteico que conlleva la deposición extracelular de fibrillas amiloides, las cuales resultan de la agregación anormal de proteínas en forma de láminas beta-plegadas¹. En el contexto cardíaco, esta acumulación disruptiva puede comprometer la estructura y función del corazón, lo que puede provocar una gran variedad de manifestaciones clínicas que van desde la insuficiencia cardíaca (IC) hasta arritmias potencialmente letales².

La AC se subdivide principalmente en dos tipos principales: la amiloidosis cardíaca primaria (o amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulina [AL]) y la amiloidosis cardíaca secundaria (o amiloidosis transtirretina [ATTR])³. La AL está asociada con la acumulación de cadenas ligeras de inmunoglobulina, derivadas principalmente de células plasmáticas anormales en la médula ósea⁴. Por otro lado, la ATTR se origina a partir de la transtirretina (TTR), una proteína transportadora de la hormona tiroxina y retinol, producida en el hígado⁵.

Es esencial reconocer que la AC no solo difiere en términos de las proteínas precursoras involucradas, sino también en sus implicaciones clínicas y abordajes terapéuticos⁶. Mientras que la AL suele estar asociada con enfermedad sistémica y se presenta en el contexto de gammapatía monoclonal, la ATTR puede presentarse de manera hereditaria (ATTRh) o como una forma senil (amiloidosis transtirretina *wild type* [ATTRwt]), que afecta principalmente a los adultos mayores⁷.

La AL representa la acumulación de fibrillas amiloides derivadas de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas que afecta órganos diversos, pero con una predilección por el corazón, los riñones, el sistema nervioso periférico y el hígado⁸. La ATTR representa una entidad clínica compleja caracterizada por la acumulación de fibrillas amiloides derivadas de la proteína TTR que afecta predominantemente corazón y sistema nervioso periférico.

Epidemiología

La AC se ha considerado una enfermedad rara, ya que de acuerdo con registros con casos confirmados,

se había estimado que la prevalencia era de menos de 5 casos por 10,000 personas, que equivale al 0.05%⁹, sin embargo es posible que la prevalencia esté infraestimada, dado que la amiloidosis es una condición cuyo diagnóstico puede pasar desapercibido. Un metaanálisis reciente demostró que la prevalencia podría ser significativamente mayor; por ejemplo, en autopsias en sujetos de la tercera edad, la frecuencia de amiloidosis fue del 21%, y en otras condiciones la prevalencia fue del 7 al 12% (7% en sospecha de miocardiopatía hipertrófica, 7% en síndrome del túnel del carpo, 8% en estenosis aórtica, 10% en IC con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo [FEVI] reducida o levemente reducida, y 12% en IC con FEVI preservada)¹⁰. Por lo tanto, es razonable pensar que la prevalencia de amiloidosis es mayor a lo reportado (del 0.05%). La estadística real aún se desconoce.

Un estudio publicado en *New England Journal of Medicine* en el 2020 mostró que el diagnóstico de amiloidosis (en general) se incrementó en los últimos 30 años en un 670%. La amiloidosis AA (amiloidosis A o amiloidosis secundaria) disminuyó drásticamente del 13 al 3%, probablemente en relación con mejores tratamientos para las enfermedades inflamatorias. Por el contrario, la ATTRwt se incrementó del 3 al 14%; esto probablemente como un reflejo de uso de técnicas como el gammagrama Tc-pirofosfatos¹¹.

En relación con México y Latinoamérica, recientemente se publicaron las características clínicas y genéticas de sujetos con ATTR por el grupo THAOS (*Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey*). En este documento, se revisaron datos de 2,887 sujetos de México, Argentina y Brasil. Se observó que la proporción de hombres/mujeres se acercaba al 50%, y que las variantes genéticas eran diferentes entre países. En Argentina y Brasil la variante más frecuente fue Val30Met, mientras que en México fue Ser50Arg. Respecto al fenotipo de amiloidosis (afectación neurológica, cardíaca o mixta), en los tres países la afectación neurológica fue la más frecuente, seguida por el fenotipo mixto¹². Mayores detalles se publicaron por González-Duarte et al. en relación con México, donde se observó que las cinco variantes más frecuentes fueron: Ser5Arg (74%), Gly47Ala (13%), Ser52Pro (11%) y V122I/Y116H (2%). Los Estados de Morelos y Guerrero agruparon la mayoría de los casos¹³.

Tal como se describió de manera previa, la epidemiología de la AC parece estar relacionada con la afectación cardíaca diagnosticada. Por ejemplo, en estenosis aórtica, un metaanálisis con 1,321 sujetos demostró que la proporción de AC podría ser del 11%, y los

factores de riesgo para amiloidosis fueron mayor edad, sexo masculino, síndrome del túnel del carpo, mayor grosor del *septum* interventricular, y el fenotipo bajo flujo-bajo gradiente. No obstante, la mayoría de los estudios consideraron el gammagrama Tc-pirofosfato como diagnóstico, lo cual podría representar una sobreestimación de la prevalencia¹⁴.

En estudios de pacientes con IC y FEVI preservada, un metaanálisis con 670 sujetos describió que la prevalencia de AC era del 11%. Similar a la estenosis aórtica, el sexo masculino y mayores grosores de las paredes fueron factores de riesgo para tener amiloidosis¹⁵.

Finalmente, algunos estudios epidemiológicos se han enfocado exclusivamente en la AC de tipo salvaje. A este respecto, un metaanálisis con 2,542 sujetos demostró que la proporción de hombres incluidos fue del 86.9%, lo que sugiere que la ATTR de tipo salvaje afecta principalmente al sexo masculino¹⁶.

Para concluir, uno de los esfuerzos más importante a nivel global para describir la epidemiología de la AC es de los investigadores THAOS. Este grupo lleva a cabo recolección de datos longitudinal, observacional y multicéntrica de sujetos con AC por transtirretina (AC-TTR), ya sea hereditaria o salvaje. En un reporte reciente se describieron datos de 1,069 con AC salvaje y 525 hereditaria. Entre los hallazgos más importantes resaltan que la biopsia se usa cada vez menos, y el gammagrama con pirofosfatos es más frecuente. También, que el porcentaje de pacientes que se diagnostican con mala clase funcional (New York Heart Association [NYHA] III/IV) disminuyó del 46 al 16% en los últimos siete años, lo cual refleja un diagnóstico más temprano, que probablemente suponga cierta mejoría a los tratamientos actuales. Sin embargo, incluso en esta época de más conocimiento sobre amiloidosis, la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de AC no ha cambiado¹⁷.

Manifestaciones clínicas

El diagnóstico de amiloidosis en la práctica clínica es difícil, debido a que los signos y síntomas multisistémicos que los pacientes refieren no son sensibles ni específicos de la enfermedad. Además, el cuadro clínico puede pasar desapercibido por meses o años antes del diagnóstico final de amiloidosis. Esto tiene como consecuencia diagnósticos equivocados y retraso en el tratamiento médico específico.

Los síntomas y signos que refieren los pacientes son confusos, por lo que no es raro que previamente hayan recibido diagnósticos alternativos a causa de la

Tabla 1. Órganos afectados según el tipo de proteína amiloidogénica

Proteína	
AL	Corazón, riñón, sistema nervioso periférico somático y autónomo, tracto gastrointestinal, tejidos blandos e hígado
ATTR	Corazón, riñón, hígado, sistema musculoesquelético, ojos, tejidos blandos
AA	Riñón, bazo, hígado

AA: amiloidosis por depósito de proteína tipo A; AL: amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulina; ATTR: amiloidosis por depósito de transtirretina. Adaptada de Vaxman et al., 2020¹⁸.

afección orgánica predominante. Prácticamente cualquier órgano puede encontrarse afectado, excepto por el sistema nervioso central; los órganos afectados incluyen los siguientes: corazón (70%), riñón (60%), sistema nervioso periférico (15%), sistema nervioso autónomo (10%), tracto gastrointestinal (15%), hígado (20%) y tejidos blandos (10%)^{18,19}. Hasta dos de cada tres pacientes pueden tener afectados dos o más órganos, lo que dificulta el diagnóstico. Dependiendo del subtipo de proteína amiloidogénica que se deposite en los tejidos será el predominio de afección orgánica (Tabla 1).

Con la finalidad de mejorar la identificación de las manifestaciones clínicas más frecuentes de la amiloidosis, sugerimos dividir la afección orgánica como se muestra en la tabla 2.

Amiloidosis A

La AA es una complicación sistémica rara que se puede desarrollar posterior a cualquier trastorno inflamatorio crónico. Las fibrillas se derivan de la proteína amiloide A sérica (SAA), un reactante de fase aguda sintetizado por los hepatocitos bajo regulación de citoquinas proinflamatorias. En países desarrollados la disminución de incidencia de enfermedades crónicas y los tratamientos para enfermedades autoinmunes ha producido una disminución en incidencia de AA. Potencialmente cualquier enfermedad inflamatoria se puede complicar con AA. La causa más común en países en desarrollo es la artritis inflamatoria²¹.

La principal manifestación que se presenta en el 95% de los pacientes y que determina el pronóstico es la proteinuria, ya que hasta un 50% de los pacientes inician con un síndrome nefrótico²². Los depósitos de amiloide en hígado y bazo son comunes, pero su

Tabla 2. Recomendación sobre los síntomas y signos de amiloidosis cardíaca

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Las manifestaciones clínicas de amiloidosis se dividen en afectaciones orgánicas de los siguientes sistemas: cardiovascular, musculoesquelético, sistema nervioso autónomo y sistema nervioso somático	I	C
En pacientes con las manifestaciones clínicas de amiloidosis cardíaca se debe iniciar abordaje diagnóstico	I	B

importancia clínica es poca en los estadios tempranos de la enfermedad, sin embargo las manifestaciones agudas como la ruptura de órganos atraumática son muy raras y pueden ser más dramáticas. El sistema gastrointestinal también puede estar afectado, causando malabsorción, diarrea crónica, pseudooclusión o sangrado²³. La polineuropatía periférica y la miocardiopatía restrictiva con IC son extremadamente raros, especialmente cuando se comparan con otro tipo de amiloidosis.

Se ha visto también infiltrado pulmonar con amiloide y aumento de volumen de la tiroides²¹.

Amiloidosis de cadenas ligeras

La heterogeneidad de la presentación clínica hace difícil su sospecha clínica, que es lo más importante y dependerá del órgano afectado. La mayoría de los síntomas son poco específicos y en muchas ocasiones no se llega al diagnóstico en el momento adecuado, provocando un mortalidad temprana. Aquellos síntomas que deben elevar la sospecha son la IC de fracción de eyección preservada, proteinuria en rango nefrótico, síndrome del túnel del carpo bilateral, neuropatía periférica axonal o síntomas de disfunción autonómica. La afectación cardíaca ocurre en un 60 a 75% de los casos y generalmente se presentan con síntomas y signos de IC derecha (congestión periférica), que incluyen edema de miembros inferiores, distensión de la vena yugular, ascitis y congestión hepática, así como disnea. Conforme exista afectación del sistema de conducción los pacientes pueden presentar presíncope o síncope y arritmias y muerte súbita. El dolor torácico atípico por enfermedad de pequeño vaso también es común²⁴.

La afectación renal es común y ocurre en un 50 a 70% de los pacientes. Siempre se debe de sospechar ante un paciente que se presente con síndrome nefrótico con o sin insuficiencia renal. Los síntomas asociados con AL y afectación renal incluyen edema de miembros

inferiores, hipotensión ortostática, orina espumosa por la proteinuria, insuficiencia renal leve e hipercolesterolemia en aquellos pacientes con síndrome nefrótico. Es importante mencionar que la proteinuria en rango nefrótico puede ocurrir con función renal normal²⁴⁻²⁶.

La macroglosia es altamente sugestiva de AL, puede ocurrir hasta en un 17% de los pacientes; otros indicadores de infiltración son el síndrome del túnel del carpo bilateral, aumento de volumen de glándulas submandibulares y cervicales y púrpura periorbital^{25,27}.

La neuropatía periférica puede ser dato de afectación del sistema nervioso, los síntomas específicos relacionados pueden incluir parestesias, adormecimiento y dolor en extremidades (polineuropatía sensitivo motora simétrica inferior), incluso debilidad muscular cuando existe una miopatía concomitante.

Adicionalmente puede existir neuropatía autonómica, presentando hipotensión postural, disfunción eréctil, alteración en la motilidad gastrointestinal o de la vejiga.

La afectación específica del sistema gastrointestinal ocurre en aproximadamente el 10% de los pacientes e incluye síntomas como pérdida de peso, náuseas, diarrea, alteración de la motilidad y sangrados.

La afectación hepática ocurre en el 20% de pacientes y se pueden presentar con hepatomegalia sin aparente afectación en estudios de imagen o con una elevación aislada de fosfatasa alcalina sin elevación de transaminasas^{24,25} (Fig. 1).

Es importante mencionar que los síntomas pueden presentarse de manera simultánea entre diferentes órganos y sistemas, por lo que la sospecha e integración de afección multisistémica deben alertar sobre la posibilidad de amiloidosis²⁹ (Tabla 3).

Estudios epidemiológicos han identificado a pacientes con AC asociada, en los siguientes escenarios clínicos: series de autopsia de pacientes mayores de 85 años (25%)³⁰, pacientes con cirugía para corrección de síndrome de túnel de carpo (10%)³¹, pacientes hospitalizados con IC de fracción de eyección preservada (13%)³², estenosis aórtica grave (5%)³³, reemplazo

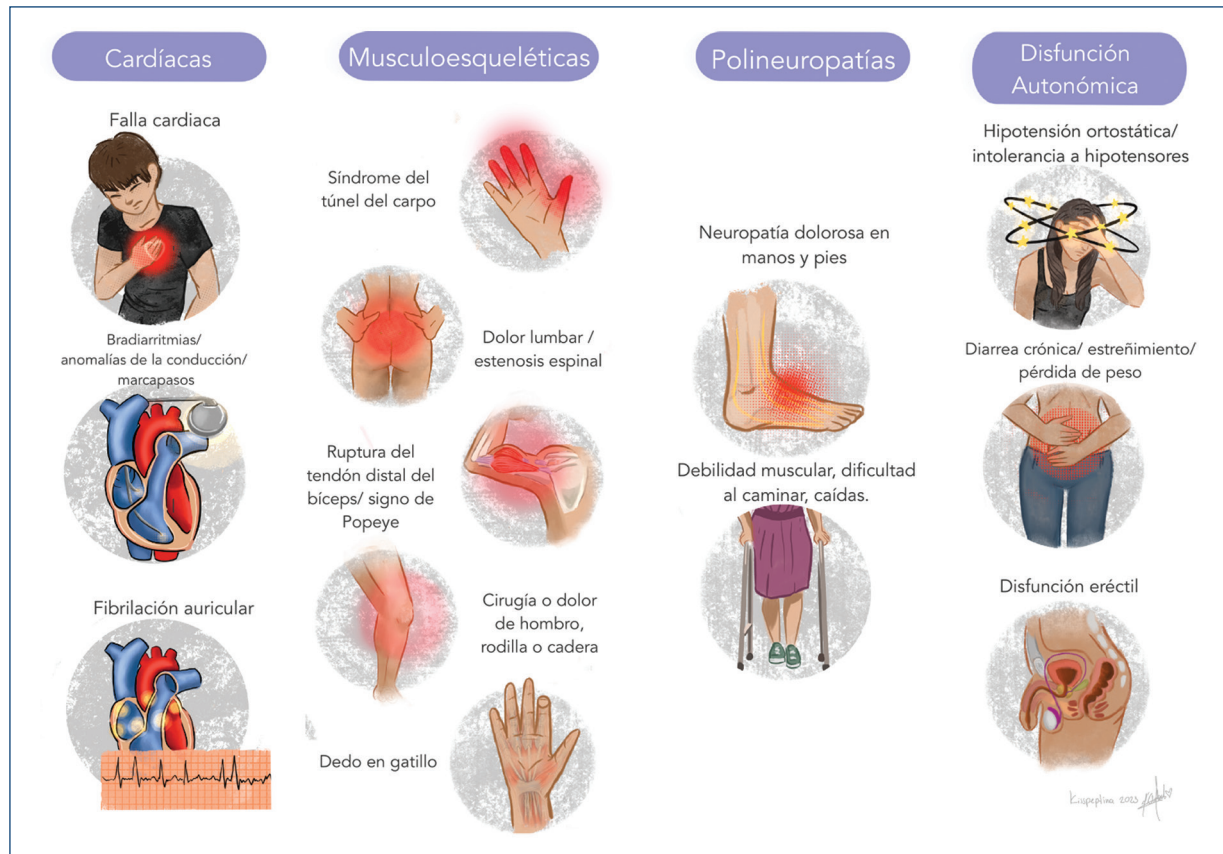


Figura 1. Manifestaciones clínicas de los pacientes con amiloidosis cardíaca por depósito de transtirretina (*adaptada de Kittleson et al., 2023²⁸*).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas que deben alertar para el diagnóstico de ATTR

Aparato cardiovascular	Sistema nervioso somático	Sistema nervioso autónomo	Sistema musculoesquelético*
Disnea Intolerancia a la administración de vasodilatadores y betabloqueadores Trastornos de la conducción atrioventricular Disfunción diastólica Elevación persistente de troponina y/o BNP/NT-proBNP Disminución rápida (< 6 meses) de la distancia recorrida en la caminata de 6 minutos	Debilidad muscular Caídas frecuentes Dolor neuropático en manos y pies, «neuropatía en guante y calcetín»	Disfunción eréctil Diarrea/constipación Hipotensión ortostática Intolerancia a la administración de fármacos antihipertensivos	Síndrome de túnel de carpo Dolor lumbar por estenosis de canal medular Ruptura de bíceps femoral en personas mayores de 50 años Dedos en gatillo Antecedente de cirugía de reemplazo articular o artroplastia

*Los síntomas musculoesqueléticos pueden aparecer entre 5 a 10 años previos al diagnóstico clínico de amiloidosis.

ATTR: amiloidosis por depósito de transtirretina; BNP: péptido natriurético cerebral; NT-ProBNP: fracción N terminal del propéptido natriurético cerebral.

Adaptada de Nativi-Nicolau et al., 2002²⁹.

valvular aórtico percutáneo (16%)³⁴ y estenosis de canal medular (37%)³⁵. Por lo tanto, el grupo de expertos sugerimos el uso de un algoritmo de sospecha diagnóstica basado en los síntomas y afección

orgánica para facilitar la integración clínica e inicio de abordaje diagnóstico para amiloidosis (Fig. 2).

El diagnóstico oportuno y correcto de amiloidosis debe ser el objetivo de grupos de trabajo involucrados

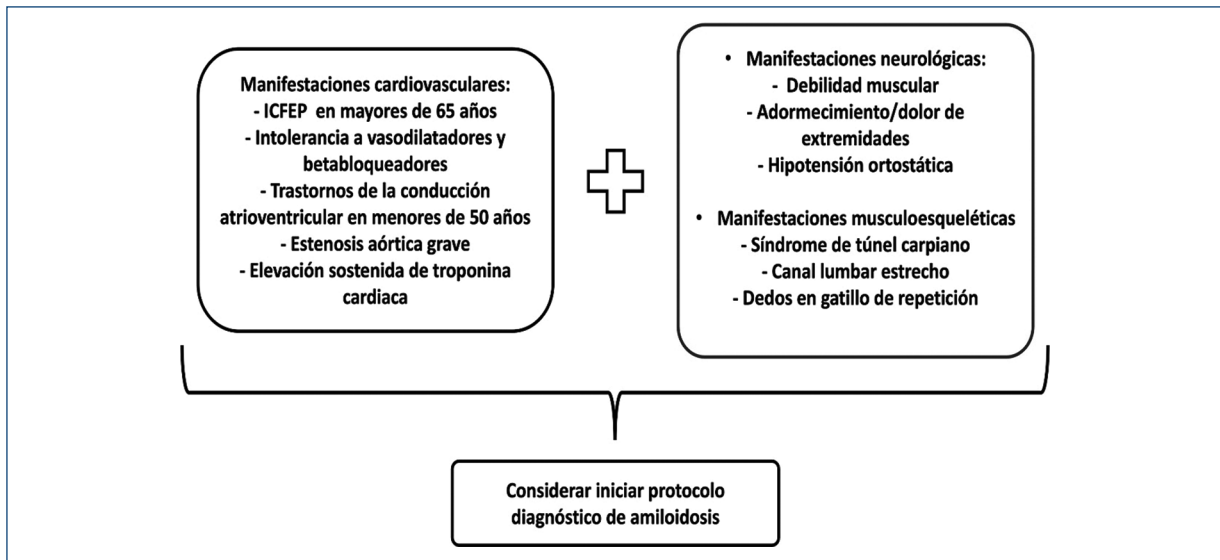


Figura 2. Algoritmo propuesto para la identificación oportuna de posibles pacientes con ATTR (*adaptada de Nativi-Nicolau et al., 2002²⁹*). ATTR: amiloidosis por depósito de transtirretina; ICFEP: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

en la atención de esta, pueden ser médicos internistas, cardiólogos, nefrólogos, hematólogos y médicos de atención primaria.

Estudios de imagen

Electrocardiograma

A pesar de los adelantos en las técnicas de imagen para el diagnóstico de las miocardiopatías, que enfatizan en la morfología, función y caracterización del tejido del corazón, el electrocardiograma (ECG) es una herramienta invaluable en el proceso diagnóstico de trabajo ante la sospecha de dichas afecciones, y en la AC es importante resaltar los hallazgos que se describen a continuación.

BAJOS VOLTAJES

El dato más peculiar en la AC es la reducción de los voltajes del intervalo QRS (≤ 0.5 milivoltios [mV] en las derivaciones del plano frontal^{36,37} y se acompaña en ocasiones de voltajes ≤ 1 mV en las derivaciones precordiales o un índice de Sokolow/Lyon (SL) < 1.5 mV, en desproporción del engrosamiento del ventrículo izquierdo (VI)^{38,39}, este contraste de bajo voltaje y el grado del engrosamiento del VI se debe a que este último no es por hipertrofia miocárdica sino por depósitos de amiloides en el espacio extracelular³⁷. La prevalencia de este hallazgo aún no es clara y varía según

los estudios, oscila entre el 25 y el 90% de los casos^{40,41}, algunos estudios demuestran una mayor prevalencia en la AC-TTR, se ha reportado en el 50% de los casos, mientras que la AL se reporta en el 30%^{42,43}, estos estudios sugieren dicha prevalencia debido a que los pacientes con ATTR presentan una miocardiopatía progresiva caracterizada por un depósito lento de amiloide en el miocardio, mientras que los pacientes con AL presentan una miocarditis aguda con síntomas de inicio temprano y rápida progresión de la enfermedad hasta estadios finales, con bajos grados de infiltración y su afección es debida a los efectos tóxicos de las cadenas ligeras. Mientras otros estudios^{44,45} refieren una mayor prevalencia de bajo voltaje del QRS en AL (55 vs. 35% en ATTR) y soportan dicho hallazgo en la explicación de que los pacientes con ATTR usualmente presenta mayor grado de engrosamiento ventricular debido a un mayor grado de infiltración (por lo tanto, mayor voltaje) comparado con AL³⁹.

En un estudio de AL se reportó la mejor sensibilidad, del 90%, ante la combinación del criterio de bajo voltaje (≤ 0.5 mV frontales + ≤ 1 mV precordiales) y un índice de SL ≤ 1.5 mV, pero con una especificidad baja, del 45%, esta mejora al 81% si solo se considera ≤ 0.5 mV en derivaciones frontales, pero con una disminución de la sensibilidad al 66%⁴⁶. Desde el punto de vista clínico, el hallazgo de bajo voltaje está relacionado a estadios de enfermedad avanzada, por lo tanto, presentan peor pronóstico, mayor deterioro de clase

Tabla 4. Recomendación sobre el uso de ECG en AC

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Se debe realizar ECG en todo paciente con sospecha de AC	I	B
Los hallazgos de ECG más frecuentes de AC son el radio de bajo voltaje-masa (medido por el máximo grosor de la pared del ventrículo izquierdo), el patrón de pseudoinfarto, la presencia de bloqueo auriculoventricular y la prolongación del intervalo QT corregido	I	B

AC: amiloidosis cardiaca; ECG: electrocardiograma.

funcional, péptidos natriuréticos altos y peor función sistólica ventricular derecha^{38,47}. Otros hallazgos relevantes en la valoración del intervalo QRS es que presentan eje anormal (−30 a −90 grados) y pobre progresión de onda R en derivaciones^{44,48}. En todas las variantes existe una prevalencia de pseudoinfarto (ondas Q de ¼ de la amplitud de la R o QS en dos derivaciones continuas)⁴⁴ que puede observarse hasta en 2/3 de los casos⁴⁹.

ALTERACIONES DE LA CONDUCCIÓN

Se ha reportado en AC disfunción del nodo sinusal manifestado por bradicardia y/o paro sinusal con pausas sinusales^{48,50}, debido a fibrosis e infiltración de amiloide en el nodo sinusal y en su arteria correspondiente⁵¹. Pueden existir diferentes grados de bloqueo a nivel atrio ventricular (bajo y alto grado) con mayor prevalencia en ATTRv de hasta el 20%⁴⁴.

Con respecto a los trastornos interventriculares, estos son poco frecuentes, pero si existen el bloqueo de rama derecha del haz de His (BRDHH) (más prevalente) y el bloqueo de rama izquierda (BRIHH) es mucho menos frecuente y este último se presenta solo con una condición preexistente⁵², la explicación aunque no es clara se sustenta en que los depósitos de amiloide afectan el corazón uniformemente, por lo tanto la rama derecha es más vulnerable, y encontrar afecciones en ambas ramas electrofisiológicamente sería improbable, ya que no existiría conducción en ambas ramas. La variante ATTRv presenta mayor prevalencia de trastornos de conducción interventricular⁴⁴. Algunos estudios reportan mayor prevalencia de BRIHH en ATTR y de BRDHH o BFAHH en AL⁵³.

El uso de los criterios electrocardiográficos indexados de Sharma et al. para diagnosticar AC en hombres con hipertrofia ventricular izquierda y bloqueo de rama, en el cual se calcula la suma del total de la amplitud de todos los QRS en las 12 derivaciones del ECG dividido por el promedio del grosor de la pared ventricular

por ecocardiograma transtorácico nos puede orientar al diagnóstico de AC, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 83.3% con un score menor a 92.5⁵⁴.

Un dato relevante en el estudio electrofisiológico en los pacientes con AC es la presencia de un QRS angosto con un intervalo HV prolongado y se cree que es debido a una afección por infiltración de ambas ramas y el sistema His Purkinje⁵⁵; este hallazgo es más común en ATTR y se ha asociado a un mayor riesgo de bloqueo AV de alto grado y muerte súbita por disociación electromecánica⁵⁶.

El uso de marcapasos para estimulación por bradiarritmias graves es frecuente en esta enfermedad, siendo más predominante en ATTRv (hasta en un 30%) y se reporta como el diagnóstico más frecuente la fibrilación auricular (FA) lenta⁴⁴.

PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QT

En la AC se produce una prolongación del intervalo QT. En pacientes con aumento del espesor de la pared del VI, con un intervalo QT corregido arriba de 440 ms con un índice de SL menor de 1.5 mV tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100% para detectar AC⁵⁷ (Tabla 4 y Fig. 3).

Ecocardiografía

En pacientes con AC se observan las siguientes características morfológicas y funcionales ecocardiográficas:

- Aumento del engrosamiento de las paredes del VI con un moteado difuso, que recuerda a la imagen típica en «vidrio despulido», así como también de las paredes del ventrículo derecho (VD). El aumento del grosor y la rigidez de la pared miocárdica explican solo parcialmente la disfunción ventricular que también se debe a los efectos ejercidos por el depósito de amiloide en términos de citoarquitectura anormal, isquemia subendocárdica y efecto citotóxico directo; este último efecto es causado principalmente por las

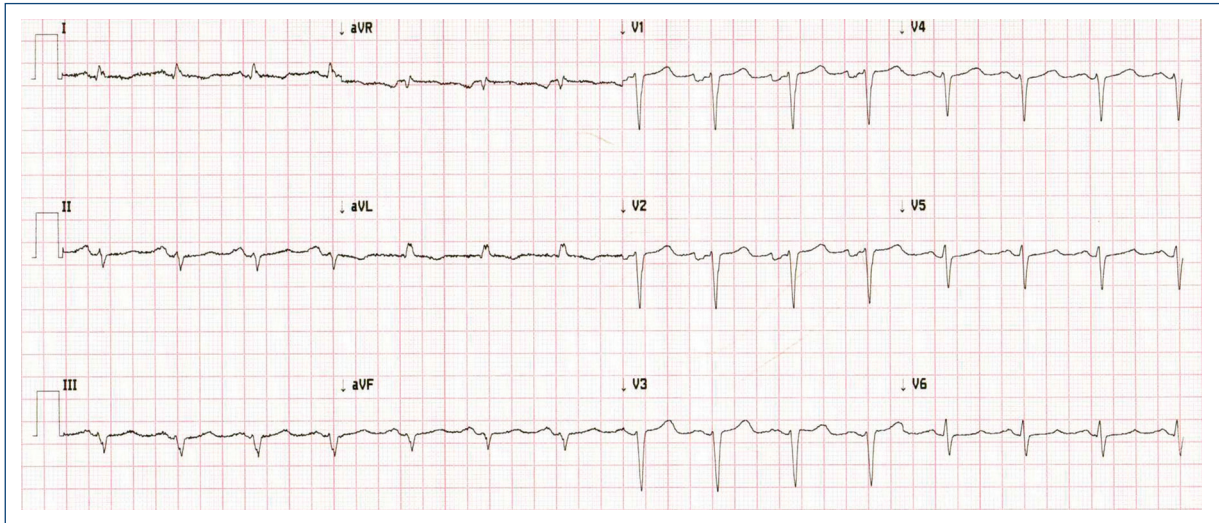


Figura 3. ECG de paciente con ATTRv. Se observan microcomplejos en las derivaciones del plano frontal, bloqueo AV de primer grado, patrón de pseudoinfarto en derivaciones inferiores y anteroseptales, intervalo QTc de 440 ms y radio de bajo voltaje masa (*septum* interventricular con grosor diastólico de 15 mm).

ATTRv: amiloidosis transtirretina variante; AV: auriculoventricular; ECG: electrocardiograma.

cadenas ligeras libres en la forma AL. Esa ecotextura anormal (apariencia ecobrilante o «chispeante») se ha asociado con frecuencia a la amiloidosis, aunque no es un signo altamente sensible, su ausencia no debe disuadir de continuar con el diagnóstico. En modo M los hallazgos básicos descritos de incremento simétrico de las paredes ventriculares en ausencia de hipertensión o enfermedad valvular aórtica, hipocinesia y disminución en el engrosamiento del *septum* interventricular y la pared posterior del VI y tamaño pequeño anormal de la cavidad ventricular con o sin derrame pericárdico, generalmente ligero. Adicionalmente, está descrito también un radio de pared libre septal/posterobasal < 1.3, una dimensión atrial izquierda máxima incrementada, una pendiente de cierre mitral (puntos E-F) reducida y FEVI preservada. En cuanto al punto de corte de grosor diastólico de pared ventricular que debe considerarse indicativo de AC, es de 12 mm, lo que ha demostrado mayor sensibilidad, aunque baja especificidad⁴⁹.

- Engrosamiento del tabique interauricular y/o válvulas, la infiltración a las válvulas es muy común, y hoy día la coexistencia entre estenosis aórtica y AC está descrita en hasta el 30% de los pacientes que obliga a estudiar banderas rojas de la asociación y que describiremos más adelante.
- Presencia de derrame pericárdico (la mayoría de las veces pequeño/sin importancia hemodinámica), es

más frecuente en la AC de cadenas ligeras a diferencia de ATTR.

- Disfunción diastólica ($\geq$ grado 2) con presiones de llenado del VI elevadas, en etapas tardías de la enfermedad; la «bandera roja de la regla de los 5» se refiere a la disminución de la velocidad de las ondas s', e' y a' en el Doppler del tejido anular mitral. Es importante recalcar que esta bandera roja ocurre en etapa tardía de la enfermedad. Sin embargo, la afectación inicial en la diástole consiste en disminución en la distensibilidad del ventrículo que se traduce ecocardiográficamente en una disminución de flujo en la fase protodiastólica (velocidad de la onda E del flujo transmitral) y aumento en la telediastólica (velocidad de la onda A) por aumento de la contribución auricular al llenado ventricular. Posteriormente, conforme la distensibilidad ventricular continúa disminuyendo, la presión interauricular aumenta, lo que genera un aumento en el llenado protodiastólico y disminución en la contribución auricular. Finalmente, lo esperado es un patrón restrictivo con un tiempo de desaceleración de la onda E corto (≤ 150 ms) y una velocidad baja de la onda A. En el Doppler tisular se encontrará disminución de ambas velocidades diastólicas (e' y a') desde fases tempranas de la enfermedad. También se encontrarán tiempos de contracción y relajación isovolumétricos prolongados con periodos eyectivos acortados^{28,58}. Con la restricción del llenado ventricular existe una mayor dependencia de la

contracción auricular en la fase diastólica tardía, por lo que la disfunción auricular compromete aún más el llenado ventricular y resulta en empeoramiento de los síntomas. La presencia de disfunción auricular izquierda en el paciente con AC constituye la primera manifestación de afección cardíaca en pacientes incluso en ausencia de otras manifestaciones ecocardiográficas. De hecho, esta rigidez auricular ha motivado muchos trabajos de investigación en cuanto a la función de reservorio de la aurícula izquierda (AI), cuando se encuentra reducida aun en ausencia de FA (miopatía atrial) quizás es momento de iniciar anticoagulación. Como sabemos la AI tiene tres funciones: como reservorio durante la contracción ventricular y relajación isovolumétrica, como conducto para el paso de sangre pasivamente al ventrículo y como bomba, que representa del 15 al 30% del gasto cardíaco (GC). Históricamente se ha tratado de evaluar la función auricular con técnicas que han ido avanzado conforme ha progresado la ecocardiografía, pasando por mediciones lineales, volumétricas bidimensionales y tridimensionales, por medio de Doppler espectral y Doppler tisular y, por último, por medio de deformación. De estos, actualmente los métodos lineales se encuentran en desuso y ya no se mencionan en las últimas guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía ni de la Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular. El *strain* de reservorio de la AI ha cobrado relevancia en los últimos años y se mantiene como un pilar fundamental para evaluar las presiones de llenado.

- Dilatación de cavidades derechas, afectación de las paredes del VD, se encuentra asociada a una infiltración más grave y peor pronóstico (sobrevivencia media de cuatro meses). Un ratio de áreas VI/VD ≤ 2 es un predictor independiente de supervivencia^{59,60}.
- Deformación miocárdica: en cuanto a las nuevas técnicas, además de ayudar al diagnóstico de disfunción sistólica subclínica o temprana sirven para el diagnóstico diferencial con otras causas de miocardiopatías o de incremento en el engrosamiento parietal como la cardiopatía hipertensiva o la miocardiopatía hipertrófica. Inicialmente lo común es que los pacientes se encuentran con FEVI preservada, sin embargo la velocidad tisular sistólica, la deformación longitudinal y la tasa de deformación longitudinal se encuentran disminuidas desde etapas iniciales por afectación del subendocardio de manera inicial. Se ha reportado además que los segmentos con deformación disminuida son indicativos de

infiltración de amiloide confirmado mediante resonancia magnética.

El signo clásico de gradiente apical relativo (RELAPS o GAR) fue descrito originalmente por el grupo de Peland et al.⁵⁹, donde se encontró que en aquellos pacientes con AC existe una disminución de la deformación longitudinal basal con respecto de la deformación en los segmentos apicales.

$$GAR = \frac{DLG \text{ promedio apical}}{DLG \text{ promedio basal} + DLG \text{ promedio medial.}}$$

Este índice es un clásico en las banderas rojas de la AC, se obtiene dividiendo la deformación longitudinal global (DLG) promedio de los segmentos apicales entre la suma del promedio de la DLG de los segmentos basales y los segmentos medios, cuando es mayor de 1, presenta una sensibilidad del 93% y una especificidad del 82% en la detección de AC. La preservación del *strain* apical es característica tanto de AC-AL como de AC-TTR. Sin embargo, es importante recordar que el GAR es un signo sensible pero poco específico, dado que puede encontrarse presente en otras patologías como estenosis aórtica o insuficiencia renal crónica.

Pagourelas et al. introdujeron la relación de la fracción de expulsión y la deformación global longitudinal (FE/DLG) como una herramienta confiable para diagnosticar AC y confirmó que actualmente es el parámetro ecocardiográfico más específico (91.7%) y sensible (89.7%) en el diagnóstico de AC. La relación entre la fracción de eyección y la DGL tiene como fundamento la discrepancia debido a la profunda afectación del subendocardio por la infiltración y a pesar de ello se conserva la FEVI hasta etapas avanzadas de la enfermedad. Esta relación que guardan estas variables se mantiene incluso al caer la FEVI, siendo un cociente > 4.1 altamente compatible con AC comparativamente con otras miocardiopatías como la miocardiopatía hipertrófica, donde es clásico encontrar este cociente menor a 3⁵⁹.

Índices de trabajo miocárdico: respecto a nuevos parámetros de mecánica ventricular, los índices de trabajo miocárdico son significativamente más bajos en los pacientes con AC en comparación con el grupo control, lo que refleja el deterioro significativo del rendimiento del miocardio detectable en la AC. El análisis de trabajo miocárdico ha demostrado que una eficiencia de trabajo global (GWE) $< 86.5\%$ identificó pacientes con AL con una sensibilidad y especificidad, respectivamente, del 80.0 y 66.7%⁶¹.

Tabla 5. Recomendación sobre el uso de ecocardiograma en AC

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Se debe realizar ecocardiograma transtorácico con medición de deformación longitudinal global en todo paciente con sospecha de AC	I	B
Los hallazgos de ecocardiograma más frecuentes de AC son la hipertrofia ventricular izquierda, la imagen «moteada» intramiocárdica, la disfunción diastólica con aumento de presiones de llenado, la presencia de derrame pericárdico, el engrosamiento de valvas, la hipertrofia del <i>septum</i> interventricular y/o del ventrículo derecho y el patrón de deformación global con gradiente apico-basal (imagen de <i>cherry on the top</i>)	I	B
El punto de corte de grosor diastólico de pared ventricular para sospecha de AC es 12 mm	I	B

AC: amiloidosis cardíaca.

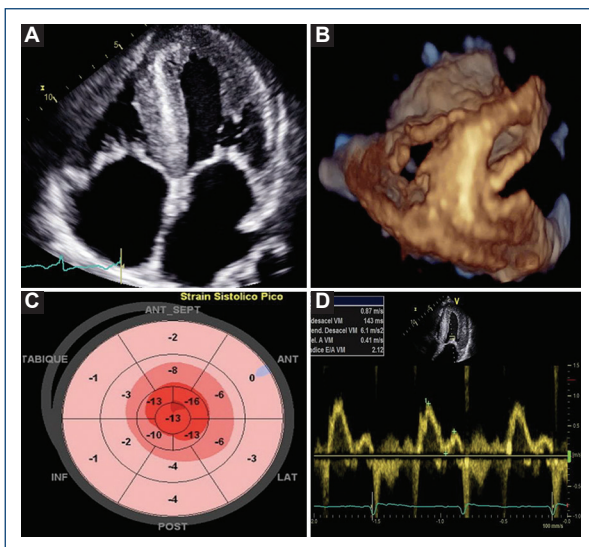


Figura 4. **A:** eje apical de cuatro cámaras que muestra engrosamiento de las válvulas, del septum interatrial y de ambos ventrículos, con imagen «moteada» intramiocárdica. **B:** imagen tridimensional de la válvula tricúspide que muestra engrosamiento de los tres velos, lo que sugiere infiltración. **C:** se observan imágenes clásicas donde el RELAPS es superior a 1, gran deterioro de la deformación basal con conservación del ápex dando esa apariencia clásica de *cherry on top*. **D:** se observa el patrón de llenado restrictivo. RELAPS: gradiente apical relativo.

Palmiero⁶² encontró que la GWE era menor en pacientes con AC-AL en comparación con pacientes con AC-TTR, lo que implica que la disfunción miocárdica en pacientes con AC-AL es más evidente. También documentó que AC-AL y AC-TTR podían distinguirse apropiadamente cuando la GWE fue < 86.5%, con una sensibilidad y especificidad del 80.0 y 66.7%, respectivamente. Cuando el trabajo

miocárdico constructivo es < 1,039 mmHg%, el riesgo de mortalidad por todas las causas en pacientes con AC aumentó visiblemente con una tasa de riesgo de 6.4 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2,4-17,1). Una GWE baja es un predictor potencial de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con AC, y los pacientes con GWE < 89% se enfrentan a un alto riesgo de mortalidad por todas las causas^{61,63} (Tabla 5 y Fig. 4).

Resonancia magnética

La resonancia magnética cardíaca (RMC) proporciona información estructural y caracterización tisular, es por eso que se ha convertido en una herramienta versátil para el estudio de la AC por medio de una amplia gama de parámetros cualitativos y cuantitativos que permiten determinar con precisión el diagnóstico, pronóstico y progresión de la enfermedad en este grupo de pacientes. El reforzamiento tardío con gadolinio (RTG) representa la piedra angular en el diagnóstico de AC mediante RMC, ha demostrado una sensibilidad del 85% y una especificidad del 92% (área bajo la curva: 0.95) para el diagnóstico⁶⁴. El patrón característico tiene distribución subendocárdica global o transmural difusa, asociado a alteraciones en la cinética del medio de contraste. El grado de transmuralidad se ha asociado directamente con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad⁶⁵, mientras que la extensión del RTG a las aurículas y VD sería más frecuente en AC-TTR⁶⁶.

Los mapeos paramétricos T1 son secuencias con importantes ventajas para identificar fibrosis de manera cuantitativa y precoz, sobre todo en pacientes con contraindicación para el uso de medios de contraste. El mapeo T1 se encuentra elevado desde estadios

Tabla 6. Recomendación sobre el uso de resonancia magnética cardíaca en AC

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Se recomienda realizar resonancia magnética cardíaca con gadolinio en pacientes con sospecha de AC	Ila	B
Los hallazgos de RMC más frecuentes de AC son la hipertrofia ventricular izquierda, el reforzamiento tardío subendocárdico o transmural y el incremento de T1 y volumen extracelular	Ila	B
Se debe realizar RMC en casos de sospecha diagnóstica, que presenten centellografía y estudio de cadenas ligeras negativo	Ila	B

AC: amiloidosis cardíaca; RMC: resonancia magnética cardíaca.

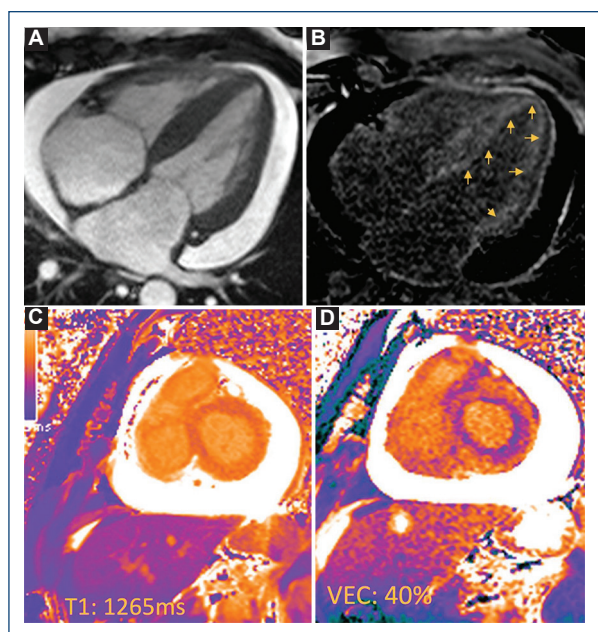


Figura 5. Resonancia magnética en paciente con AC-AL. **A:** se observa hipertrofia de VI y derrame pericárdico. **B:** imagen de reforzamiento tardío subendocárdico global. **C:** aumento de T1 nativo. **D:** aumento de volumen extracelular. AC: amiloidosis cardíaca; AL: amiloidosis de cadena ligera; VI: ventrículo izquierdo.

tempranos, incluso previo al desarrollo de la hipertrofia ventricular o detección de RTG, con punto de corte en 1,140 y 1,341 milisegundos para estudios en equipos de 1.5 y 3 Tesla, respectivamente⁶⁷.

El cálculo del volumen extracelular mediante el mapeo de T1 poscontraste > 40% se correlaciona directamente con la gravedad y pronóstico, se encuentran valores mayores en los casos de AC-TTR. Actualmente es la técnica para cuantificación de la carga de depósito amiloide intramiocárdico, además de su relevancia en el seguimiento y monitoreo de respuesta al tratamiento⁶⁸.

La RMC se ha consolidado como una modalidad de imagen reproducible y de alta precisión para el diagnóstico y monitoreo de pacientes con CA (Tabla 6 y Fig. 5). Sin embargo, no es capaz de identificar la etiología molecular de la enfermedad.

Centellografía

La centellografía (o gammagrafía) es un estudio de medicina nuclear e imagen molecular que utiliza fosfonatos marcados con ^{99m}Tecnecio (^{99m}Tc) y que hoy en día es la piedra angular para el diagnóstico no invasivo y la caracterización de la ATTR^{63,69-72}. Es el primer método de imagen que se va a afectar, por lo que permite realizar la detección a muy temprana evolución, incluso en pacientes asintomáticos y sin cambios morfológico-funcionales⁷¹. Hay tres radiotrazadores que se pueden utilizar: pirofosfatos (^{99m}Tc-PYP); ácido ^{99m}Tc-3,3-difosfono-1,2 propanodicarboxílico (^{99m}Tc-DPD) y difosfonato de ^{99m}Tc-hidroximetileno (^{99m}Tc-HMDP). Existen algunas diferencias en su estructura y mecanismo, sin embargo, actualmente sus usos están estandarizados y se pueden utilizar dependiendo de la disponibilidad^{69,70,72}. El difosfonato de metileno (^{99m}Tc-MDP) no está indicado en ningún caso, debido a su baja sensibilidad, lo que puede causar falsos negativos⁷³.

Para la realización del estudio no se requiere ningún tipo de preparación especial y se deben adquirir imágenes estáticas de tórax en proyección anterior, oblicua anterior izquierda y lateral izquierda (a 750,000 cuentas/imagen), así como una tomografía por emisión de fotón único (SPECT) de tórax (40 imágenes, de 20 segundos/imagen, ángulo de 90°)^{69,74,75}, esta última es obligatoria (no opcional), para aumentar la certeza diagnóstica y disminuir los falsos positivos. De estar disponible la realización de un estudio híbrido (SPECT/tomografía computarizada), se debe preferir sobre la SPECT simple^{69,70,74,76}.

Tabla 7. Recomendación sobre el uso de centellografía en AC

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Se debe realizar centellografía con fosfonatos en pacientes con sospecha de AC	I	A
La imagen con SPECT es obligatoria para poder tener certeza diagnóstica corroborando que la captación se localiza en las paredes del VI	I	A
La captación de grado 2-3 del <i>score</i> de Perugini y el H/CL > 1.5 en imagen de 60 min o > 1.3 en imagen de 180 min son altamente sugerentes de TTR-CM ¹ en ausencia de gammapatía monoclonal	I	A

AC: amiloidosis cardíaca; H/CL: índice corazón/pulmón (hemitórax) contralateral; SPECT: tomografía por emisión de fotón único; TTR-CM: miocardiopatía ATTR; VI: ventrículo izquierdo.

INTERPRETACIÓN

– Semicuantificación del *score* de Perugini: comparación visual del miocardio respecto a la captación ósea de las costillas.

- Grado 0: no hay captación miocárdica.
- Grado 1: captación menor que la de las costillas.
- Grado 2: captación igual a la de las costillas.
- Grado 3: captación mayor que la de las costillas.

Un grado 0-1 se clasifica como de baja probabilidad para ATTR, mientras que un grado 2-3 se clasifica como de alta probabilidad.

– Índice corazón/pulmón contralateral (radio H/CL): se valora en la imagen estática anterior y es la relación de las cuentas de una región de interés (ROI) del corazón entre las cuentas de una ROI del hemitórax contralateral. Un índice H/CL ≥ 1.5 en la imagen de 1 hora o ≥ 1.3 en la imagen de 3 horas, se clasifica como altamente sugestivo para ATTR.

– SPECT o SPECT/tomografía computarizada: en cortes axiales, coronales y sagitales se corrobora que la captación del radiotrazador se localiza en las paredes del VI (dato específico de AC), mientras que si la captación se observa dentro de la cavidad, esto corresponde a *pool* sanguíneo (falso positivo en la imagen estática anterior)^{69,70,72,77-80}.

La captación de grado 2-3 del *score* de Perugini y el índice H/CL > 1.5 en imagen de 60 min o > 1.3 en imagen de 180 min son altamente sugerentes de TTR-CM (Fig. 1), sin embargo hay que considerar que hasta un 20% de las AL pueden captar ^{99m}Tc-fosfonatos, por lo tanto se debe proceder a una evaluación completa con cadenas ligeras (cuantificación/electroforesis con inmunofijación de proteínas en sangre y orina) para excluir este diagnóstico^{63,70,72,74,81}. Una centellografía negativa no excluye el diagnóstico por completo. Dentro de las causas de falsos negativos, considerar variantes de ATTRh no ávidas de

fosfonatos^{72,76,79}. Una centellografía positiva no excluye AL y solo se puede concluir como positivo a ATTR en ausencia de gammapatía monoclonal.

En un paciente donde se haya excluido previamente una gammapatía monoclonal, una centellografía grado ≥ 2 en la SPECT confiere una sensibilidad y especificidad y valor predictivo positivo del 100%⁸¹⁻⁸³. En caso de que no se haya adecuadamente excluido AC-AL, la especificidad disminuye al 82-86%⁸³. Gilmore et al.⁸⁴ reportaron valor predictivo positivo del 100% (IC95%: 98.0-100%) en pacientes con ecocardiograma o RMC compatible o sugestivos de AC y ausencia de gammapatía monoclonal. La realización seriada de gammagrafías de seguimiento para evaluar la evolución de la enfermedad y respuesta a tratamiento no se recomienda, aún está en estudio y necesita mayor evidencia⁸³ (Tabla 7 y Fig. 6). Aunque la evidencia señala el poder diagnóstico en la centellografía grado ≥ 2 valorada en el SPECT (para ATTR), hay que considerar que ningún grado de captación (*score* grado 1) es fisiológico y mientras se corrobore en todos los cortes (coronal, axial y longitudinal) debe considerarse anormal.

Diagnóstico

Previamente la amiloidosis era considerada una enfermedad «rara», con los avances de la imagen cardíaca y las nuevas terapias modificadoras de la enfermedad sabemos que la AC es una causa frecuente de IC infradiagnosticada.

El paso más decisivo para el diagnóstico es la sospecha de la enfermedad. Se conoce a la AC como la gran imitadora, porque se trata de una enfermedad sistémica con múltiples órganos involucrados y gran heterogeneidad de síntomas que varían de paciente a paciente. Se ha estudiado que hasta un 20% de los pacientes con amiloidosis han realizado hasta cinco visitas con diferentes especialistas hasta llegar al

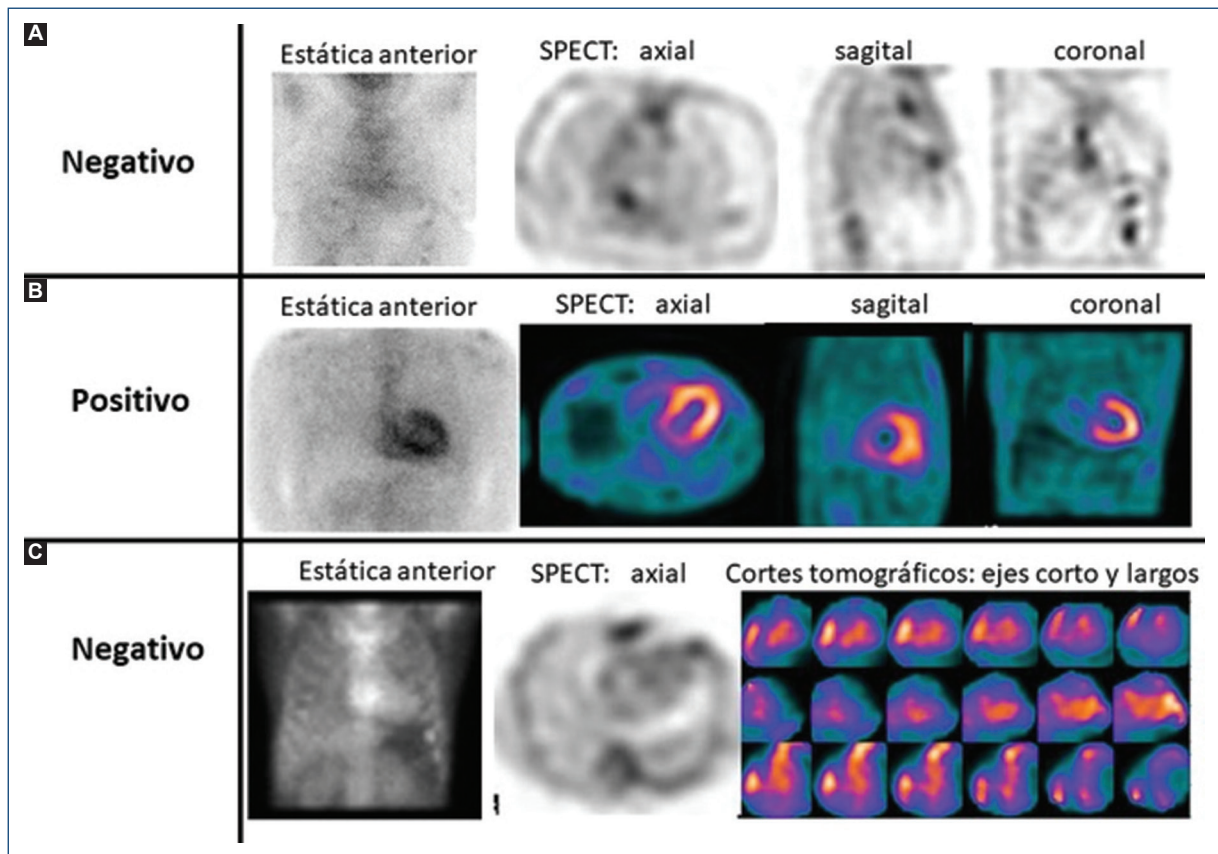


Figura 6. Imágenes de centellografía en ATTR. Centellografía con ^{99m}Tc -pirofosfatos en pacientes con sospecha de ATTR, imágenes a 180 minutos. Fila **A**: centellografía negativa a ATTR (Perugini 0, H/CL 1.22, SPECT sin captación). Fila **B**: centellografía positiva a ATTR (Perugini 3, H/CL 1.52, SPECT con captación en paredes del VI). Fila **C**: centellografía negativa a ATTR (en la imagen estática parece que capta en topografía de miocardio, pero revisar los cortes tomográficos, se identifica que en realidad es *pool* sanguíneo, y no hay captación en las paredes del VI; este estudio sin el análisis con SPECT se podría dejar como un falso positivo). ATTR: amiloidosis por depósito de transtirretina; H/CL: índice corazón/pulmón (hemitórax) contralateral; SPECT: tomografía por emisión de fotón único; VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 8. Análisis de cadenas ligeras libres en sangre

TFG (ml/m)	Radio κ/λ	Considerar positivo si:
> 60	0.26-1.65	≥ 1.65
45-60	0.46-2.62	≥ 2.62
< 45	0.48-3.38	≥ 3.38

TFG: tasa de filtrado glomerular.
Adaptada de Maurer et al., 2011¹.

diagnóstico correcto, además hasta un 50% de pacientes con ATTRh y un 39% con ATTRwt recibieron un diagnóstico erróneo y la mayoría de esos pacientes recibieron tratamiento para esa condición, lo que puede ser perjudicial, ya que generalmente el tratamiento convencional de IC en estos pacientes es nocivo⁸⁵.

La sospecha se debe de basar en las características clínicas de los pacientes y el uso adecuado de herramientas diagnósticas (ECG, ecocardiografía, resonancia magnética). En la [figura 7](#) se muestra el algoritmo diagnóstico que se resume en cuatro pasos, que detallamos a continuación.

Paso 1

Se debe partir de la sospecha clínica ([Fig. 2](#)) o por estudios como el ECG, ecocardiograma o resonancia magnética.

Paso 2

El siguiente paso es descartar AC-AL, solicitando inicialmente los siguientes estudios:

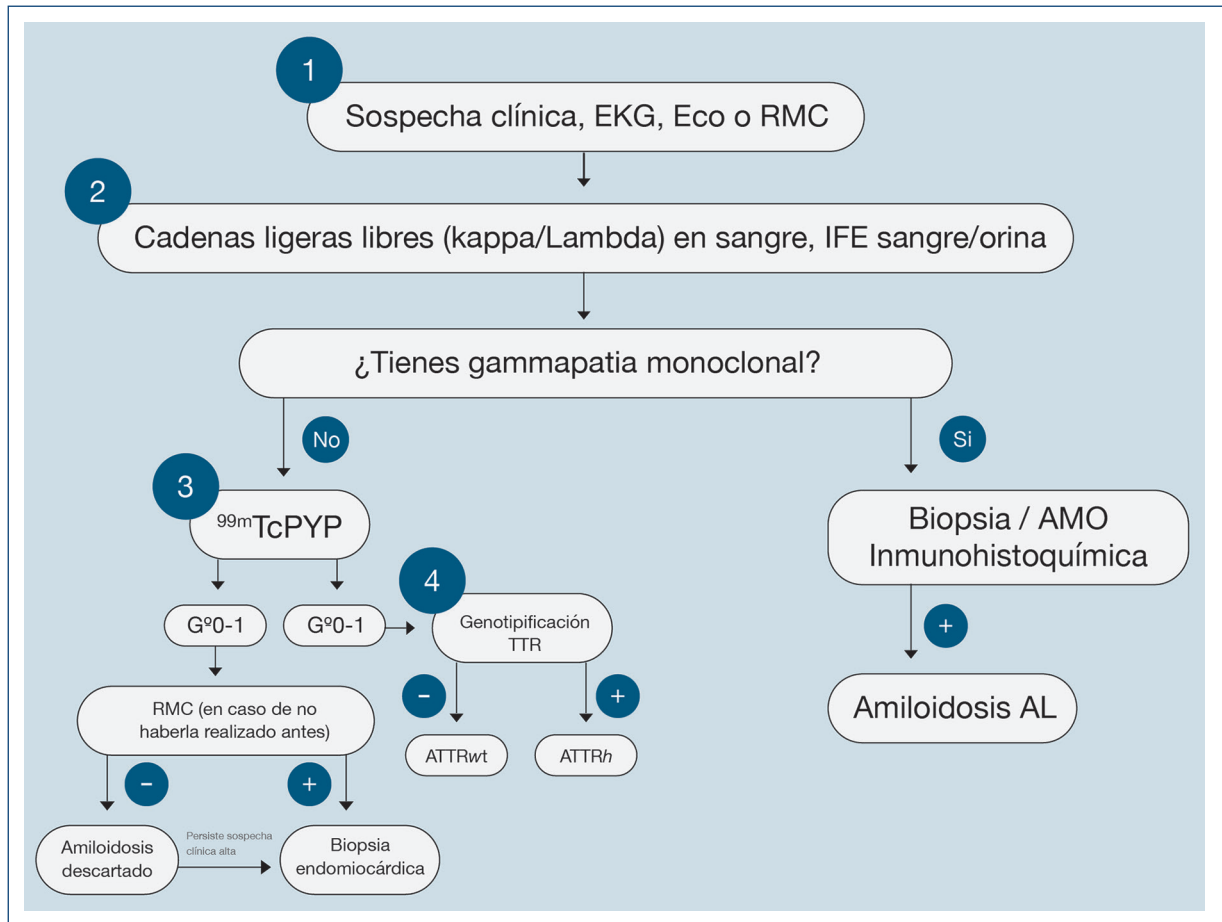


Figura 7. Algoritmo diagnóstico de AC. AC: amiloidosis cardíaca; AL: amiloidosis de cadenas ligeras; AMO: aspirado de médula ósea; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiograma; EFI: electroforesis con inmunofijación de proteínas; RMC: resonancia magnética cardíaca; TcPYP: centellografía con fosfatos.

- Cadenas ligeras libres en suero.
- Electroforesis con inmunofijación de proteínas en suero y orina.

En cuanto al análisis de las cadenas ligeras libres, se debe calcular el radio kappa/lambda (κ/λ), el cual presenta valores normales dependiendo de la tasa de filtrado glomerular (TFG) del paciente, de la siguiente manera (Tabla 8):

En caso de presentar valores negativos de radio κ/λ , se descarta AC-AL. En caso de presentar resultados positivos de radio κ/λ , esto puede o no deberse a gammapatía monoclonal, por lo que se necesita la electroforesis con inmunofijación de proteínas en sangre u orina. Para la adecuada interpretación de esto último se debe referir con hematólogo, quien confirmará el diagnóstico con biopsia de médula ósea o de tejido. La interpretación de resultados puede suponer un reto muy grande, ya que la gammapatía monoclonal de

significado incierto es relativamente frecuente en pacientes con ATTR (5-39%)^{1,86}.

Paso 3

Posterior a descartar AC-AL, se procede a realizar la centellografía con fosfatos. En caso de presentar resultado negativo (captación Gº 0-1), se debe valorar si persiste la alta sospecha diagnóstica. Se recomienda realizar RMC, en caso de no haberse realizado previamente. De ser así, se procede a biopsia, de lo contrario, se descarta el diagnóstico de AC.

La fibrilla de amiloide se observa como una sustancia intersticial homogénea eosinofílica con tinción de hematoxilina-eosina bajo el microscopio de luz. Al usar la tinción de rojo Congo se une a la estructura beta-plegada de amiloide, lo que produce una birrefringencia verde-manzana patognomónica al ser observada bajo

luz polarizada. Se recomienda recolectar tejido de al menos cuatro sitios del endocardio⁸⁶.

El objetivo final de la biopsia, además de documentar la infiltración de amiloide, es proporcionar una etiología histológica definitiva, mediante la identificación de la proteína responsable. Existen dos posibles métodos:

- Inmunohistoquímica con microscopia de luz junto con el uso de anticuerpos. Es el método más disponible para tipificar las fibrillas. Su valor diagnóstico es alto en la mayoría de los casos de ATTR, sin embargo, su especificidad es muy baja, se debe tener precaución al usar este método, ya que en pacientes con AL los resultados no suelen ser definitivos por presentar altas tasas de falsos positivos en la tinción de anticuerpos TRR y una baja sensibilidad para la tinción de cadenas ligeras^{1,87}.
- La espectrometría de masas puede superar estas limitaciones, ya que el método es independiente de anticuerpos, lo cual la convierte en el método de referencia para tipificar las fibrillas. El diagnóstico se realiza después de una microdissección con láser de las láminas teñidas positivas con rojo Congo. La gran desventaja de este método es que no está ampliamente disponible en todos los sitios^{1,87}.
- Biopsia extracardiaca. Los principales sitios para toma de biopsia son la grasa abdominal, médula ósea, encías, piel, glándula salival o tracto gastrointestinal (recto). La biopsia tiene un mayor rendimiento diagnóstico en AL que en ATTR (por altas tasas de falsos negativos). La sensibilidad de la biopsia extracardiaca es particularmente baja para ATTRwt.

Paso 4

En caso de confirmar ATTR (por centellografía o biopsia), se debe realizar a todo paciente (independientemente de la edad) estudio de secuenciación de TTR. El resultado debe discutirse en consejería genética (genetista).

Tratamiento

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca

La IC es un síndrome clínico que se ha convertido en uno de los principales problemas de salud cardiovascular en el mundo. Lo anterior debido a su alta prevalencia (1-3% de la población adulta), su incidencia va en aumento, mientras que el pronóstico de vida es lo adverso (50% de mortalidad a cinco años del diagnóstico clínico), con costos elevados de la atención ambulatoria y hospitalaria. Por lo que se requiere hacer

un diagnóstico temprano, certero e integral de este padecimiento en orden a mejorar el curso clínico y el pronóstico de los pacientes⁸⁸.

Como síndrome, la IC es el resultado de múltiples entidades nosológicas. En el caso de la amiloidosis, los datos actuales estiman que esta enfermedad es la causa del 10% de todos los casos de IC con FEVI reducida y ligeramente reducida, mientras que para los pacientes con IC con FEVI preservada, la amiloidosis puede ser la causa de entre el 6 al 30% del total de los casos^{15,32,89}.

En estudios recientes se ha reportado que la prevalencia de amiloidosis en pacientes hospitalizados por IC es de 8.17 por 100,000 personas/año con una incidencia de 18-55 por 100,000 personas/año; es más frecuente en varones, personas en edad geriátrica y en afrodescendientes⁹⁰.

De lo anterior se desprende que la amiloidosis es una entidad clínica más frecuente de lo supuesto, por lo que debe ser sospechada dentro del diagnóstico y evaluación integral de los pacientes con IC.

La IC es la manifestación más común del involucro cardiaco de la amiloidosis. Se presenta en forma de miocardiopatía restrictiva pseudohipertrofica, que es el resultado de la infiltración y depósito de fibras de material amiloide en el espacio intersticial del corazón, lo que condiciona alteraciones estructurales y funcionales que van desde la disfunción diastólica hasta el daño miocárdico grave. Por tanto, puede observarse en forma de IC con FEVI preservada o reducida; si bien el fenotipo más común es el de pacientes con IC-FEVI preservada. Esta afectación se puede dar tanto en pacientes con AL como en ATTR (hereditaria y *wild type*)⁹¹.

El cuadro clínico de la IC en pacientes con miocardiopatía amiloide no difiere en forma importante del observado por otras causas de IC, destacan como datos pivote la fatiga, disnea de esfuerzo y la congestión pulmonar o sistémica. Sin embargo, es de destacar que en estos pacientes se encontraran datos clínicos que son muy característicos de la etiología e involucran tendencia a la hipotensión, disautonomía, arritmias, lipotimia y síncope. Estos síntomas son parte de las banderas rojas dentro de la evaluación inicial y sospecha clínica de AC⁹¹.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

Una vez realizado el diagnóstico clínico, electrocardiográfico, por imagen, histopatológico y genético (ver secciones correspondientes), los objetivos terapéuticos de los pacientes con miocardiopatía amiloide e IC deben contemplar:

- Control de los síntomas y mejoría de la calidad de vida.
- Disminución de episodios de empeoramiento de IC (con o sin hospitalizaciones).
- Mejoría de la sobrevida.
- Control de costos.

Para ello se cuenta con dos tipos de tratamiento, aquel dirigido al manejo de la IC como síndrome (tratamiento convencional) y las terapias modificadoras de la enfermedad (amiloidosis).

TRATAMIENTO CONVENCIONAL

En relación con las medidas no farmacológicas, no existe evidencia suficiente ni robusta para hacer recomendaciones específicas sobre la nutrición o la actividad física en pacientes con IC por amiloidosis. Por tanto, resulta razonable aplicar los mismos principios que para la IC en general, teniendo en consideración que, debido a la tendencia a la hipotensión y la disautonomía, se debe tener especial cuidado en evitar la depleción de volumen.

Si bien hoy día la cuádruple terapia sacubitrilo/valsartán/inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/bloqueadores de receptor de angiotensina + betabloqueadores + antagonistas de receptor de mineralocorticoides + inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) es plenamente aceptada como manejo fundamental de la IC con FEVI reducida, y el uso de iSGLT-2 como piedra angular del tratamiento de la IC con FEVI preservada y ligeramente reducida, para el caso de la IC por amiloidosis la evidencia de la utilidad y seguridad de estos fármacos es debatible^{83,91-93}.

Debido a que la congestión es un dato común en la IC secundaria a miocardiopatía por amiloide, el uso de diuréticos se ha convertido en la piedra angular del tratamiento farmacológico. Actualmente, la evidencia señala la utilidad de la combinación de diuréticos de asa más antagonistas de receptor de mineralocorticoides como la terapia de base en aquellos pacientes con IC por amiloidosis independientemente de la FEVI. En relación con el tipo de diurético de asa, se prefiere el uso de bumetanida o torasemida sobre la furosemida por su mejor perfil farmacocinético. Es importante señalar que, debido a la hemodinámica restrictiva, estos pacientes son particularmente sensibles a cambios bruscos del volumen intravascular, por lo que las dosis de diuréticos deben ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente y se debe monitorear de forma cercana datos de depleción de volumen o congestión residual^{83,91,92}.

Para el caso de sacubitrilo/valsartán no existe evidencia en estudios clínicos aleatorizados sobre su eficacia

en pacientes con AC. Más aún, debido a la tendencia a la hipotensión, el uso de este medicamento en pacientes con IC con FEVI reducida y amiloidosis debe ser prescrito y monitoreado con cuidado a fin de evitar episodios de hipotensión grave con efectos deletéreos en el GC. Este mismo fenómeno sucede con los IECA y los bloqueadores del receptor de angiotensina^{83,91,92}.

El control de la frecuencia cardíaca, la prevención de muerte súbita y el control de la sobreactividad simpática son argumentos que hacen de los betabloqueadores parte de la terapia esencial de la IC con FEVI reducida, además de que pueden utilizarse para el control de la frecuencia cardíaca o el alivio de la angina en pacientes con FA o con IC de origen isquémico independientemente de la FEVI; sin embargo, para el caso de la IC causada por amiloidosis, estos medicamentos habitualmente son mal tolerados. De hecho, la mala tolerabilidad o el empeoramiento significativo de los síntomas en un paciente con IC-FEVI reducida que inicia betabloqueadores puede ser un indicio de que la causa de la IC sea por amiloidosis. Lo anterior debido a que el aumento de la frecuencia cardíaca es un mecanismo compensador en pacientes con una hemodinámica restrictiva, por lo que la reducción de esta puede condicionar alteraciones significativas en el GC y empeoramiento de los síntomas. Además, no existe evidencia fidedigna de la utilidad de los betabloqueadores para reducir muerte súbita en pacientes con AC^{83,91,92}.

Los iSGLT-2 son fármacos que han demostrado su utilidad en todo el espectro de la IC y con buena tolerancia. Un estudio exploratorio en pacientes con IC por ATTR tratados con tafamidis demostró que la adición de dapagliflozina fue bien tolerada y contribuyó a disminuir los niveles de fracción N terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), lo que sugiere la utilidad de estos medicamentos en este escenario clínico⁹³. Recientemente, Porcari et al. llevaron a cabo un análisis retrospectivo de 2,356 pacientes con miocardiopatía por ATTR, de los cuales el 11% recibió manejo con iSGLT-2 (dapagliflozina o empagliflozina), encontrando una tendencia favorable con el uso de estos medicamentos respecto a la clase funcional, la función renal y el requerimiento de diuréticos⁹⁴. Sin embargo, hacen falta estudios clínicos con mayor número de pacientes y para poder definir el papel de los iSGLT-2 en pacientes con amiloidosis e IC.

La digoxina juega un papel controversial, ya que por un lado ayuda al control de la respuesta ventricular en pacientes con IC por amiloidosis en FA, pero, por otro lado, la unión de este medicamento a las fibras de amiloide pudiera tener un efecto deletéreo sobre la progresión de la enfermedad. Por tal motivo su uso

Tabla 9. Propuesta de manejo farmacológico de la insuficiencia cardíaca en pacientes con amiloidosis cardíaca

Recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Diuréticos de asa para disminuir la congestión pulmonar o sistémica	I	C
ARNI/IECA/BRA para disminuir el riesgo de hospitalizaciones o muerte cardiovascular	IIb	C
Betabloqueadores para disminuir el riesgo de hospitalizaciones o muerte cardiovascular	III	C
Antagonistas de receptor de mineralocorticoide para disminuir la congestión pulmonar o sistémica (en conjunto con diuréticos de asa)	I	C
iSGLT-2 para disminuir el riesgo de hospitalizaciones o muerte cardiovascular	IIa	C
Digoxina para control de frecuencia cardíaca en pacientes con fibrilación auricular de respuesta ventricular acelerada	IIb	C
Calcioantagonistas para disminuir el riesgo de hospitalizaciones o muerte cardiovascular	III	C
Midodrina para el manejo de la hipotensión sintomática grave	IIb	C

ARNI: inhibidor del receptor de angiotensina-neprilisina; BRA: bloqueador del receptor de angiotensina; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; iSGLT-2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

queda a juicio de los médicos tratantes, quienes deberán ponderar de manera cuidadosa la relación riesgo-beneficio, y en el caso de que se decida iniciar el glucósido cardíaco, se recomienda que sea a dosis bajas y con monitoreo electrocardiográfico y de niveles séricos de digoxina en forma seriada^{83,91,92}.

Los calcioantagonistas son mal tolerados tanto por su efecto inotrópico como cronotrópico negativo, así como sus propiedades vasodilatadoras. Del mismo modo, los calcioantagonistas no dihidropiridínicos aumentan el riesgo de bloqueos de la conducción^{83,91,92}, a su vez, no hay evidencia de beneficio alguno en estos casos, por lo que su empleo no se recomienda.

En pacientes con IC por amiloidosis e hipotensión sintomática grave, el empleo de midodrina puede ser una opción para considerar⁹².

En conclusión, el manejo de la IC por amiloidosis representa un reto para los clínicos, ya que las herramientas convencionales no representan una opción que garantice beneficios como en el caso de la IC por otras causas. Por tal motivo, es necesario contar con terapias específicas que disminuyan la progresión del daño estructural y funcional, y puedan modificar favorablemente el curso clínico de los pacientes.

La [tabla 9](#) resumen las indicaciones del tratamiento «convencional» de la IC en pacientes con amiloidosis.

Fibrilación auricular y embolia

El depósito de proteínas anormales en el espacio extracelular del músculo del corazón provoca una

disfunción electromecánica de las aurículas y ventrículos^{28,95,96}. En la aurícula causa una miocardiopatía auricular que predispone a trastornos de la contractilidad y conducción como bloqueos interatriales, bloqueos auriculoventriculares, y por otro lado favorecen trastornos del ritmo, particularmente la FA^{28,96,97}. En el ventrículo causan crecimiento, rigidez del ventrículo y trastornos en la conducción intraventricular e interventricular y arritmias ventriculares potencialmente letales. Estos cambios de rigidez causan miocardiopatía restrictiva ventricular, que también contribuye a la dilatación y enfermedad de la AI⁹⁶⁻⁹⁸. La FA se asocia a AC en un 15 a 88% de los pacientes dependiendo del grupo de estudio analizado, tipo de fibrilación y estadio de la AC^{28,96-100}. Se encuentra con mayor frecuencia en la AC-TTR que en la AL. Del grupo de la AC-TTR, la FA es más prevalente en la tipo salvaje que la hereditaria. Insuficiencia renal, IC, edad, sexo masculino, FEVI reducida y dilatación de la AI son factores de riesgo independiente para la relación^{96,97,100}.

La AC se asocia a una incidencia alta de trombos en pacientes con o sin FA, independientemente del tipo de AC. En estudios de patología de pacientes con AC se reportan trombos en el 8 al 33%, la localización de estos trombos no solo es en la orejuela izquierda, sino también en el cuerpo de la AI, incluso en aurícula derecha y en ventrículos, incluso un paciente puede presentar más de un trombo⁹⁶⁻¹⁰¹. Se reporta en pacientes con AC mortalidad asociada a eventos tromboembólicos (ETE) de un 8%¹⁰⁰. Un estudio

Tabla 10. Recomendaciones de anticoagulación en pacientes con amiloidosis cardíaca

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
El <i>score</i> de riesgo CHA ₂ DS ₂ Vasc no debe utilizarse para estratificar a los pacientes con amiloidosis cardíaca y fibrilación auricular con riesgo de eventos cardioembólicos	III	B
La anticoagulación oral con antagonistas de la vitamina K o anticoagulantes directos es razonable en pacientes con amiloidosis cardíaca y fibrilación auricular para reducir riesgo de eventos cardioembólicos	IIa	B
El uso del ecocardiograma transesofágico previo a una cardioversión eléctrica es razonable independientemente del uso previo de la anticoagulación oral	IIa	C
El uso de anticoagulantes orales en pacientes con amiloidosis cardíaca y ritmo sinusal debe ser individualizado y consensado con el paciente y familiares	IIb	C

multicéntrico europeo involucró a 1,191 pacientes con AC-TTR, de los cuales el 83% fueron tipo salvaje, en un seguimiento de casi 20 meses, reportó una tasa de ETE de un 16% en promedio¹⁰². En este mismo estudio, la incidencia de ETE en la pacientes con AC-TTR en ritmo sinusal anticoagulados fue de cero eventos; en los pacientes en ritmo sinusal no anticoagulados fue de 1.3 eventos por 100 paciente por año, en el grupo de pacientes con FA y anticoagulación oral (ACO), la tasa fue de 1.7 eventos por 100 pacientes por año, y en el grupo de pacientes con FA no anticoagulados fue de 4.8 eventos por 100 pacientes por año, de tal manera que la ACO juega un papel primordial en la prevención de ETE¹⁰². Otro trabajo reporta una incidencia de ETE en pacientes con FA del 20% contra el 9% de los pacientes sin FA, esto es, el ritmo sinusal no asegura la ausencia de trombos ni de estos ETE. Ciertamente, la FA en estos pacientes contribuye de manera importante a la formación de trombos intracardiacos, particularmente en la AI. Sin embargo existen otros factores que favorecen la formación de un trombo. La disfunción electromecánica o miopatía auricular causada por la AC favorecerá un deterioro de la contractilidad de la AI, la ectasia sanguínea y el flujo turbulento, fenómenos relacionados con formación de trombos^{96,97,100}. También la disfunción ventricular contribuye al daño auricular al aumentar la presión de la AI y su crecimiento¹⁰². Por otro lado, estas proteínas tienen un efecto tóxico directo en el músculo cardíaco que puede activar la cascada de la inflamación y un incremento de fenómenos protrombóticos, que junto con las anomalías estructurales comentadas suelen provocar la formación de coágulos en el interior del corazón, que puede resultar en un evento vascular cerebral o sistémico de origen cardioembólico^{97,102}.

La detección temprana de estos pacientes se convierte en una prioridad médica, para el inicio oportuno de la ACO. En pacientes con FA sin AC las guías de manejo de FA recomiendan el uso del puntaje de riesgo CHA₂DS₂Vasc para identificación de los pacientes de riesgo medio y alto de ETE¹⁰³⁻¹⁰⁵. Sin embargo, en pacientes con AC y FA el score CHA₂DS₂Vasc no tiene el poder de detección de riesgo. En un trabajo analizaron 100 pacientes candidatos a cardioversión eléctrica por FA, realizaron un ecocardiograma transesofágico y encontraron un trombo en 30 pacientes, a ellos le aplicaron el puntaje de CHA₂DS₂Vasc, encontraron que los pacientes de bajo riesgo (1 a 2 puntos) tuvieron mayor incidencia proporcional de trombos que los de mayor puntaje (> 3 puntos), además encontraron que el uso previo de anticoagulantes no previene la formación de trombos. Este trabajo concluye que: a) en los pacientes con AC y FA, el puntaje de CHA₂DS₂Vasc no es útil para detectar a los pacientes de riesgo de formación de trombos, que la ACO no garantiza la ausencia de trombos, por lo tanto no debe usarse este puntaje de riesgo, y b) que antes de una cardioversión eléctrica debe realizar un ecocardiograma transesofágico, independientemente del tipo de FA y del uso de anticoagulantes previos. También sugiere el uso de los anticoagulantes en todo paciente con AC y FA si el riesgo de sangrado no es prohibitivo^{28,100,103-105}. Actualmente, las recomendaciones de la mayoría de las guías de tratamiento y trabajos publicados en relación con la ACO en pacientes con AC y FA consistentemente recomiendan el uso de anticoagulantes orales^{28,95-100,102-105}. Sin embargo no hay ninguna recomendación formal de hacerlo con antagonistas de la vitamina K (AVK) o con anticoagulantes directos (ACD). En el mismo estudio multicéntrico europeo

comentado anteriormente describen una población de 531 pacientes con AC, FA y ACO¹⁰². El 57.5% de los pacientes tomaban un AVK y el 42.5% un ACD. En este estudio de cohortes se encontró una incidencia de ETE en el grupo de AVK de dos eventos por 100 pacientes por año, comparado contra 1.6 eventos por 100 pacientes por año en el grupo de ACD, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos. Cabe resaltar que no se especifica el tipo de ACO usado en ambos grupos. También reportan que la mayoría de los ETE en el grupo de los AVK estaban con una inestabilidad (labilidad) en el ratio internacional normalizado o un tiempo en rango terapéutico (TRT) < del 60%. Esto confirma la necesidad de tener un TRT > 70% para mantener la eficacia y seguridad de la ACO igual que los pacientes con FA sin AC. En términos de sangrados mayores tampoco hubo diferencia significativa con el uso de los ACO. La tendencia de la ACO en estos pacientes es a favor de los ACD por la facilidad de anticoagulación y su perfil de eficacia y seguridad. Otro trabajo realizado en EE.UU.¹⁰⁶ involucra a 217 pacientes con CA y FA. Comparan el uso de AVK (warfarina) en el 36% y ACD en el 54% de los pacientes, de los cuales el 5% recibió dabigatrán, el 21% rivaroxabán y el 28% apixabán. En un seguimiento de 2.4 años, en el grupo de warfarina reportó una incidencia de 2.9 ETE por 100 pacientes por año, y en el grupo de los ACD fue de 3.9 ETE por 100 pacientes por año, aunque numéricamente los resultados favorecen a la warfarina, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Resultados similares se reportaron en términos de sangrados mayores.

Aunque no hay suficiente información que valide el uso de oclusores de orejuela en esta población, puede considerarse su uso en pacientes con alto riesgo de sangrado y/o contraindicación a la ACO, particularmente en pacientes con amiloidosis con involucro cerebral (Tabla 10).

Arritmias ventriculares y dispositivos

DESFIBRILADORES IMPLANTABLES, PREVENCIÓN PRIMARIA

A pesar de que la AC se asocia con pobre pronóstico y una mayor mortalidad por IC, arritmias y disociación electromecánica asociada a muerte súbita (más del 50% de los pacientes), el papel de los desfibriladores autoimplantables (DAI) aún no está muy claro. La indicación estándar de colocación de DAI en

pacientes con FEVI < 35% a pesar de tratamiento médico óptimo difícilmente aplica en pacientes con AC, ya que una FEVI baja en estos pacientes nos habla de una enfermedad muy avanzada en donde ya existe mayor riesgo de disociación electromecánica como evento arrítmico terminal. Lo mismo ocurre con niveles de altos de NT-proBNP y troponina, aunque se asocian a mal pronóstico aún no hay datos que sugieran que estos biomarcadores se puedan usar para predecir quién se puede beneficiar de la colocación de un DAI.

Por eso debemos de tomar en cuenta otras herramientas que nos ayuden a estratificar el riesgo en estos pacientes, como el *speckle tracking* y el *strain global longitudinal* en ecocardiografía o el realce tardío de gadolinio en resonancia magnética con el objetivo de detectar a estos pacientes en etapas tempranas de la enfermedad y poder discernir quién sería candidato para colocación de DAI. Sin embargo, aún se necesitan más estudios para aclarar las bases histopatológicas del realce tardío en estos pacientes, ya que el realce tardío no solo traduce fibrosis, sino que se puede deber meramente a depósito de amiloide¹⁰⁷.

Múltiples estudios han tenido como objetivo investigar si colocar un DAI como prevención primaria aumenta la supervivencia en pacientes con AC. Hasta el momento en la literatura no se ha establecido un claro impacto positivo en la mortalidad, sin embargo es importante mencionar que la mayoría de los reportes publicados sobre la eficacia del DAI en amiloidosis son de pequeñas muestras, observacionales y con seguimientos cortos, por lo que no se puede dar una recomendación clara. Kim et al.¹⁰⁸ realizaron un estudio de casos y controles para analizar la supervivencia en pacientes con AC con y sin DAI como prevención primaria, además compararon dichos resultados con pacientes sin AC similares en edad, sexo y año de implantación del dispositivo. En los tres años de seguimiento hasta un 26% de los pacientes con amiloidosis recibieron descargas apropiadas, sin embargo no se observó un beneficio significativo en la supervivencia en aquellos pacientes con amiloidosis y DAI a pesar de las terapias exitosas de desfibrilación¹⁰⁸. Lo que se traduce en que a pesar de que de las arritmias ventriculares son frecuentes en estos pacientes, su presencia no parece predecir muerte súbita cardíaca, se piensa que es debido a que los episodios de muerte súbita son causados por disociación electromecánica secundario a actividad eléctrica sin pulso y bradicardia extrema¹⁰⁹. Por todo lo mencionado antes actualmente el uso de DAI como prevención

Tabla 11. Recomendaciones de dispositivos cardiacos

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Se debe considerar el implante de un desfibrilador automático en pacientes con historia de taquicardia ventricular sostenida, fibrilación ventricular o necesidad de terapia eléctrica de resucitación	Ila	C
Se debe considerar en implante de marcapaso en pacientes con bloqueo auriculoventricular avanzado, bradicardia extrema o disfunción del nodo sinusal documentado	I	C

primaria en pacientes con amiloidosis no se recomienda de forma sistemática, sino que se debe individualizar cada caso en función de las características de cada paciente²⁸. Es poco claro si existe un claro beneficio en la colocación de un DAI entre los dos subtipos de amiloidosis, ya que la mayor parte de los estudios realizados incluyen en su mayoría pacientes con AL en quienes se ha visto que es más común la presencia de arritmias ventriculares y tienen un peor pronóstico¹¹⁰.

DESFIBRILADORES IMPLANTABLES, PREVENCIÓN SECUNDARIA

La indicación de DAI en prevención secundaria se debe realizar según las indicaciones estándares para pacientes sin AC y se prefiere un DAI transvenoso a subcutáneo^{82,111}. Se puede considerar implante de DAI en pacientes con arritmias ventriculares sostenidas que causan inestabilidad hemodinámica, después de una cuidadosa discusión de riesgo competitivos de muerte por causa no arrítmica y no cardíaca¹¹².

MARCAPASOS

La historia natural de la enfermedad se asocia con alteraciones del sistema de conducción de una forma u otra en todos los subtipos de amiloidosis, generalmente se manifiesta con bradicardias extremas y bloqueos avanzados auriculoventriculares¹¹¹.

La mayoría de los pacientes que desarrollan estas alteraciones requerirán un marcapasos, sin embargo se puede hacer una distinción entre los diferentes subtipos de amiloidosis. Se ha visto que hasta un 30% de pacientes con ATTRwt y un 15% de ATTRv tenían un marcapasos implantado al momento de diagnóstico de la enfermedad, en comparación con solo un 1% de los pacientes con AL, lo que nos sugiere una fisiopatología electrofisiológica diferente en ATTR y AL¹⁰⁷. Esto probablemente se debe a que los pacientes con ATTR son pacientes más grandes

y tienen mejor pronóstico que aquellos pacientes con AL. La colocación de marcapasos en estos pacientes se debe realizar según las indicaciones estándares para pacientes sin AC, es decir, en aquellos pacientes con presencia de enfermedad de conducción avanzada definida como bloqueo AV de segundo grado o bloqueo AV de tercer grado independientemente de los síntomas. Además, se puede considerar terapia de resincronización en aquellos pacientes en los que se espera una alta dependencia del marcapasos¹¹³.

Sin embargo, lo que aún no está especificado es el momento ideal de la colocación de un marcapasos, sobre todo para aquellos pacientes que presentan alto riesgo de desarrollar alteraciones en el sistema de conducción, aun sin una clara indicación convencional¹¹⁴.

La recomendación actual es usar un umbral clínico más bajo en estos pacientes, ya que a medida que progresa la enfermedad la implantación del dispositivo permite optimizar la medicación y mejorar la tolerancia al ejercicio¹¹¹ (Tabla 11).

Tratamientos modificadores

En la actualidad se recomienda el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad como única estrategia para impactar en la mortalidad de los pacientes con AC. Estos tratamientos dependen del tipo de amiloidosis. Para fines de este posicionamiento, mencionaremos los tratamientos modificadores de la enfermedad de ATTR y AL. En caso de AA, el tratamiento se basa en el manejo de la causa predisponente.

AMILOIDOSIS TRANSTIRRETINA

La ATTR es secundaria a la infiltración de fibrilinas amiloides secundarias al mal plegamiento y desintegración de la TTR, proteína cuaternaria producida en el hígado. Los tratamientos modificadores de ATTR se dividen en silenciadores, estabilizadores y degradadores.

Tratamientos silenciadores

Son medicamentos que funcionan como silenciadores del ARN del gen *TTR*, con la disminución de producción del tetrámero de *TTR*, tanto en pacientes con la forma hereditaria como la tipo salvaje. Entre ellos, tenemos patisirán y vutrisirán. El patisirán fue evaluado en un ensayo clínico fase III y logró demostrar menor deterioro de la caminata de 6 minutos y mejoría de calidad de vida¹¹⁵, sin embargo el estudio no fue diseñado para evaluar desenlaces de mortalidad ni hospitalizaciones. El vutrisirán, un silenciador de ARN de *TTR* de segunda generación está aún en evaluación en el ensayo clínico fase III.

Tratamientos estabilizadores

Son medicamentos que se unen al tetrámero de *TTR*, estabilizándolo y evitando su disrupción en dímeros (paso inicial para la formación de las fibrilinas amiloides). Entre ellos tenemos el diflunisal, el tafamidis y el acoramidis. El diflunisal es un antiinflamatorio no esteroideo con evidencia escasa de mejoría de desenlaces, pero empeoramiento de la función renal, por lo que se discontinuó en una proporción considerable de pacientes¹¹⁶. El tafamidis fue evaluado en ensayos clínicos fase II y III, demostrando mejoría de supervivencia y hospitalizaciones de forma significativa. Además se observó mejoría significativa de calidad de vida y menor deterioro de caminata de 6 minutos. Estos resultados se alcanzaron sin efectos adversos importantes¹¹⁷. El beneficio se observa después de 18 meses de tratamiento, y en el estudio de seguimiento se observa mayor beneficio en los pacientes con inicio temprano¹¹⁸, lo que sugiere un beneficio claro en pacientes en etapas tempranas (clase NYHA I-III) y modesta en pacientes con enfermedad tardía (NYHA IV). Recientemente el acoramidis fue evaluado en un ensayo clínico fase II, logrando resultados similares al tafamidis¹¹⁹. Al momento, únicamente el tafamidis tiene aprobación en México para su uso en ATTR, tanto hereditaria como tipo salvaje.

Tratamientos degradadores

Su mecanismo se basa en la eliminación de las fibrilinas amiloides *TTR*. Entre ellos tenemos la doxiciclina, al ácido tauro-ursodesoxicólico y el té verde. No existen ensayos clínicos que demuestren el beneficio de ninguno de ellos, y solo presentan pequeños estudios observacionales que reportan mejoría en parámetros como el *strain* o la masa del VI^{120,121}.

AMILOIDOSIS DE CADENAS LIGERAS

La AL es causada por una discrasia de células plasmáticas, que produce el depósito de proteínas derivadas de fragmentos de cadena ligera de inmunoglobulina¹¹⁰. Cualquier tipo de discrasia de células plasmáticas puede dar lugar a amiloidosis. Este tipo de amiloidosis es sistémico, por lo tanto las manifestaciones clínicas no son específicas y dependen en gran medida de los órganos y tejidos afectados: proteinuria, generalmente en rango nefrótico, edema, hepatoesplenomegalia, IC y síndrome de túnel del carpo¹²²⁻¹²⁴. La AL también puede complicar otras enfermedades hematológicas que producen proteínas monoclonales, como el linfoma no Hodgkin o la leucemia linfocítica crónica^{123,124}. La clonalidad de células B o de células plasmáticas pueden causar enfermedad renal relacionada con la producción de inmunoglobulina, aun en ausencia de complicaciones tumorales directas y sin alcanzar los criterios hematológicos actuales de diagnóstico y para la terapéutica específica, lo que ha llevado al concepto de gammapatía monoclonal de significado renal y al de amiloidosis renal por cadenas ligeras¹²⁵. En casos aún más raros, el material amiloide depositado puede provenir de fragmentos de cadena pesada de la inmunoglobulina y, por lo tanto, sería una amiloidosis de cadena pesada¹²⁶. El diagnóstico de AL requiere evidencia de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales, esto puede ser: a) presencia en electroforesis de proteínas con inmunofijación de una proteína monoclonal en suero o en orina; b) relación anormal de cadenas ligeras libres en suero (κ/λ), y c) plasmocitosis en la médula ósea (mayor o igual al 10% de células plasmáticas)^{127,128}. Cuando se diagnostica la AL y además cumple criterios para mieloma múltiple (MM), lo más frecuente es que el diagnóstico sea simultáneo. Es mucho menos frecuente que el MM se diagnostique desfasado, hasta seis meses o más, después del diagnóstico de AL, a lo que se le llama progresión retardada^{129,130}. Cabe resaltar que la AL no es un criterio diagnóstico para MM, sin embargo, aquellos pacientes con AL sin MM que tiene plasmocitosis en la médula ósea (células plasmáticas mayor o igual al 10%) deben recibir tratamiento similar a un paciente con diagnóstico de MM.

Criterios diagnósticos: los criterios diagnósticos para AL actuales están basados en los desarrollados por la Clínica Mayo y el Grupo de Trabajo Internacional sobre Mieloma Múltiple. Se deben cumplir los cuatro criterios siguientes^{130,131}:

Tabla 12. Recomendaciones de tratamientos modificadores

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
En pacientes con amiloidosis cardíaca se recomienda el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad	I	A
En pacientes con ATTR (hereditaria o tipo salvaje) y clase funcional I-III se debe considerar inicio de tafamidis	I	A
En pacientes con ATTR (hereditaria o tipo salvaje) y clase funcional IV se puede considerar inicio de tafamidis para mejoría de calidad de vida	IIb	A
En pacientes con AL confirmada, se recomienda el esquema CyBorD (bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona) con o sin daratumumab	I	A

AL: amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulina; ATTR: amiloidosis por depósito de transtirretina.

- Síndrome sistémico relacionado con el depósito del material amiloide: afectación renal, hepática, cardíaca, tracto gastro intestinal o nervio periférico.
- Tinción amiloide positiva para rojo Congo en cualquier tejido: aspirado de grasa, medula ósea, biopsia de órgano o la presencia de fibrillas amiloides en microscopia electrónica.
- Evidencia de que el amiloide está relacionado con la cadena ligera establecida mediante el examen directo del amiloide utilizando análisis proteómico basado en espectrometría o microscopia de inmunoelectrones.
- Evidencia de un trastorno proliferativo de células plasmáticas monoclonales (pico monoclonal en la electroforesis de proteínas con inmunofijación en suero o en orina, plasmocitosis en medula ósea, alteración de la tasa de cadenas ligeras κ/λ).

Existe un aumento de complicaciones hemorrágicas en pacientes con amiloidosis, la etiología con frecuencia es multifactorial, pero destacan tres situaciones directamente relacionadas con la amiloidosis: disminución de la actividad de factor X, infiltración vascular con amiloide y disminución de los factores dependientes de la vitamina K, por insuficiencia hepática debido al depósito de amiloide en este órgano y la enfermedad de von Willebrand adquirida. Clínicamente se observa un tipo de púrpura y otras manifestaciones de la piel (equimosis o petequias), cuya localización es periorbitaria (ojos de mapache), aunque poco frecuente, es muy característica¹³². Otras manifestaciones hemorrágicas pueden ser una franca diátesis hemorrágica con epistaxis, gingivorragia o hemorragia de tubo digestivo. Un cuarto mecanismo patogénico de las manifestaciones hemorrágicas, con pruebas de coagulación normal, es la infiltración de las paredes de los vasos sanguíneos por material amiloide¹³³.

Tratamiento de la amiloidosis por cadenas ligeras, enfoque hematológico

Una vez confirmado el diagnóstico de AL, se debe establecer la extensión y los sitios de afección de la enfermedad, así como evaluar de forma cuidadosa las comorbilidades que pueden afectar la intensidad o densidad del tratamiento específico (quimioterapia). Es altamente recomendable contar con: historia clínica completa, examen físico meticuloso y estudios de laboratorio generales (biometría hemática completa con diferencial, química sanguínea con pruebas de función hepática, electrolitos séricos, depuración de creatinina en orina de 24 h, enzimas cardíacas, BNP, perfil tiroideo, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado y tiempo de trombina. En pacientes con plasmocitosis en medula ósea (conteo de células plasmáticas mayor o igual al 10%) deberá completarse el protocolo de estudio para confirmar o descartar MM u otras discrasias de células plasmáticas. Se debe incluir el perfil citogenético (t11;14, t4;14, t6;14, t14;16, t14;20, trisomía 1q+ y del 17p) y serie ósea metastásica^{124,134,135}.

El primer paso de tratamiento es definir si el paciente es candidato o no a trasplante de células hematopoyéticas (TCH), los criterios de elegibilidad son idénticos para los pacientes con diagnóstico de MM¹³⁶. Si el paciente es candidato a TCH, este debe realizarse en un centro con experiencia específica en AL. De contar con ensayos clínicos, se debe preferir la inclusión, de no ser así, se optará por una terapia de inducción a la remisión seguido de dosis altas de melfalán y rescate con TCH autólogas. En caso de una respuesta adecuada a la inducción, podría diferirse el trasplante y optar por un plan de mantenimiento. En cuanto a la inducción a la remisión, los datos más recientes sugieren el esquema CyBorD (ciclofosfamida + bortezomib + dexametasona) con daratumumab, ya que ha

demostrado un mejor resultado en cuanto a la profundidad de la respuesta. Este mismo esquema Dara-Cy-BorD se puede aplicar para aquellos pacientes que no son candidatos a TCH, evaluando ciclo a ciclo la respuesta y valorando la adición de otros quimioterápicos¹³⁷ como melfalán, venetoclax, ixazomib, bendamustina o inmunomoduladores como talidomida o lenalidomida, de acuerdo con la tolerancia y la toxicidad (principalmente neuropatía y mielotoxicidad).

– Esquema CyBorD¹³⁸:

- Bortezomib 1.3 a 1.5 mg/m² administrado vía subcutánea una vez a la semana.
- Ciclofosfamida 500 mg (dosis total) intravenosa una vez a la semana.
- Dexametasona 20 a 40 mg por vía oral una vez a la semana.

Si existe disponibilidad y de acuerdo con la afección cardíaca:

- Daratumumab 1,800 mg IV o SC una vez a la semana los ciclos 1 y 2 y luego cada dos semanas hasta el ciclo 6, luego cada mes hasta la progresión (la Food and Drug Administration [FDA] no lo aprobó para AL clase IIIB o IV).

Las respuestas hematológicas esperadas son: 25% respuesta completa, 60-65% respuesta parcial y completa. La mediana de supervivencia fue de 72 meses en forma global y para los estadios más avanzados fue de apenas cuatro meses (Tabla 12).

Posterior al inicio de tratamiento modificadores, el seguimiento del paciente debe realizarse en clínicas especializadas.

Trasplante cardíaco

Como hemos mencionado, en el tratamiento de la AC se pueden identificar dos áreas:

- El tratamiento de comorbilidades y la prevención de complicaciones.
- Retrasar o detener el depósito de amiloide mediante un tratamiento específico.

En el área de complicaciones y comorbilidades, se encuentra el manejo de la IC, de las arritmias, alteraciones de la conducción, prevención de tromboembolia y presencia concomitante de estenosis aórtica grave, entre otros¹³⁹.

El trasplante cardíaco (TC) es una opción que se ha ido incrementando en los últimos años¹⁴⁰. La International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT), en su último reporte, especifica que solo el 3% de los TC fueron por amiloidosis. De los trasplantados por cardiomiopatías restrictivas (4,306 pacientes), el 10.8%

(466 pacientes) tenían diagnóstico de AC¹⁴¹. En nuestro hospital hemos trasplantado dos casos de AC hereditaria, con buenos resultados:

- AC por AL. En estos pacientes, el TC estaba contraindicado; con una mejor selección de pacientes y avances en la terapia hematológica para la AL han mejorado los resultados y ahora son comparables con aquellos trasplantes de etiología no amiloidea. Generalmente, la secuencia de tratamiento utilizada en los pacientes con AC por AL es la siguiente:

- Supresión con agentes quimioterápicos.
- TC.
- En tercera instancia nueva terapia supresora con agentes quimioterápicos seguida de trasplante de médula ósea¹³⁹.

- ATTR. La ATTR es una enfermedad multisistémica que afecta predominantemente al corazón y los nervios. En pacientes con IC terminal por ATTR, el TC representa una opción de tratamiento siempre y cuando no haya daño importante a otros órganos. Estudios previos han mostrado resultados contradictorios sobre si el TC en ATTR se asocia a resultados menos favorables. Además, dada la progresión de la ATTR después del TC el manejo postrasplante, es controversial^{96,142}.

¿Quiénes son los pacientes candidatos a trasplante?

- AL: después de las terapias con agentes contemporáneos, muchos centros pueden esperar hasta un año del tratamiento de la quimioterapia, para considerar si serán candidatos a TC. Dado el alto riesgo de enfermedades cardiovasculares y la mortalidad, aquellos pacientes con importantes limitaciones funcionales y mal pronóstico pueden enlistarse para el tratamiento de trasplante, pero si hay evidencia de mejoría cardíaca, deben retirarse de la lista. Esta mejoría clínica se puede observar con la reducción de los péptidos natriuréticos, regresión del amiloide cardíaco después del año de inicio de la quimioterapia, normalización de las cadenas ligeras en suero, disminución de la necesidad del diurético de asa o por una mejoría en la capacidad funcional^{142,143}.

Las tres condiciones más importantes para la valoración de la indicación de trasplante en paciente con AL son:

- Limitación de la función cardíaca a pesar del tratamiento médico.
- Control adecuado de la de la discrasia de células plasmáticas.

- Ausencia de enfermedad extracardiaca significativa (renal, pulmonar, hepática y neuropatía periférica avanzada o autonómica).
 - ATTR: los pacientes con AC por TTR sometidos a TC generalmente son aquellos de etiología hereditaria, porque en la AC de tipo adquirida o salvaje la edad de los pacientes habitualmente es avanzada.

Para considerar un paciente candidato a TC, debe considerarse lo siguiente²⁸:

- Síntomas persistentes a pesar del tratamiento médico óptimo, incluyendo tafamidis (cuando se tiene disponibilidad), cuando se cuenta con un adecuado estado del volumen y cuando existe necesidad de disminuir o retirar los medicamentos modificadores de la enfermedad.
- Incremento o persistencia de biomarcadores NT-proBNP, deterioro en ecocardiograma y estado funcional (consumo máximo de oxígeno [VO_{2p}]), hospitalización por empeoramiento de IC o arritmias ventriculares refractarias.
- Ausencia de compromiso extracardiaco que incluye neuropatía periférica grave. La neuropatía incapacitante no se modificará después del trasplante, por lo cual se puede considerar una contraindicación.

Con los avances actuales en los tratamientos en combinación con un enfoque multidisciplinario y una cuidadosa selección, los pacientes que se someten a un TC por amiloidosis pueden tener resultados muy favorables en la actualidad. Se necesitarán más estudios para evaluar los resultados del TC, en pacientes con AC, ahora que se han logrado varios avances en esta patología.

Rehabilitación cardíaca

Considerada dentro del gran espectro de las miocardiopatías restrictivas donde no siempre existe una decaída notable en la función ventricular, el comportamiento fisiológico del ejercicio físico en la AC suele ser equiparable al de la IC con FE preservada. No obstante, dado que la evidencia en este campo se ha nutrido en los últimos años hasta permitirnos categorizar esta población, hemos ido encontrando algunas particularidades propias de la enfermedad.

La rehabilitación cardíaca (RC) es una intervención terapéutica interdisciplinaria cuyo objetivo frente al paciente con AC es no solo mejorar la capacidad funcional por medio del desarrollo del *fitness* cardiorrespiratorio (FitCR), sino también de la calidad de vida y sus consecuentes aportaciones a largo plazo como ha sucedido con los pacientes más afectados por la IC. De

forma particular, no obstante, nos enfrentamos a una enfermedad de depósito multisistémico cuya limitante será primariamente anatómica pero con la ventaja de desarrollar ganancias capaces de solventar las deficiencias multipatológicas que se han generado por la enfermedad, sobre todo la incapacidad de incrementar el volumen latido y GC y el incremento en las presiones de llenado biventricular, en cuyas cavidades de pequeño tamaño a pesar de su FE conservada, se ve agravado además por su habitual incompetencia cronotrópica y deficientes mecanismos periféricos¹⁴⁴. De forma definitiva, la tolerancia al ejercicio es un indicador pronóstico en pacientes con ATTR; sobre todo por las ganancias asociadas al VO_{2p} y a la acción conjunta favorecida por la interdisciplinariedad del programa¹⁴⁵.

EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD FUNCIONAL

Toda vez que el paciente esté compensado, la evaluación para ingresar al programa de RC deberá basarse tanto en el estricto escrutinio de seguridad propia del programa como en una prueba de ejercicio con fines de estratificación de riesgo y prescripción de entrenamiento. En sentido estricto, si se dejará al paciente con AC-TTR a la libre evolución natural de la enfermedad, incluso sin haber cambios en la función ecocardiográfica, el FitCR tiende a empeorar, se entiende así a la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PEAGE) como el método de evaluación de referencia cuyos parámetros marcan la progresión de la enfermedad y guía las estrategias de tratamiento más específicas para la RC¹⁴⁶.

Si bien las ventajas de la caminata de 6 minutos son su factibilidad y reproducibilidad, y en ocasiones la prueba de ejercicio convencional es un buen intento para evaluar riesgos y calcular una zona de prescripción, la PEAGE ofrece elementos de sumo valor en tres áreas de la evaluación:

- Diagnóstico: el reconocimiento del FitCR basado en el VO_{2p} como principal punto diagnóstico central suele acompañarse del pulso de oxígeno (PO2) como subrogado del volumen latido. En los pacientes con AC ya sea ATTR o AL es importante también analizar la eficiencia ventilatoria mediante la pendiente VE/VCO_2 a cuyos altos valores de afectación se le ha atribuido excesiva respuesta simpático-excitatoria y una alta tasa de espacio muerto fisiológico en el ejercicio, pero también afectación neurohumoral propia de la enfermedad¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.
- Pronóstico: la mancuerna más asociada a mortalidad es la del VO_{2p} con alta pendiente VE/VCO_2 ¹⁵⁰; pero

Tabla 13. Recomendación en la medición de la capacidad funcional

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
Toda evaluación del paciente con AC para ingreso al programa de RC deberá estar acompañada de una prueba de ejercicio supervisada, idealmente máxima y bajo el escrutinio del especialista competente	Ila	A
El método de referencia para medir no solo el <i>fitness</i> cardiorrespiratorio sino las causas predominantes de la limitación funcional al esfuerzo es la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PEAGE)	Ila	A
La caminata de 6 minutos (C6M) puede utilizarse para medir la capacidad funcional y dilucidar los mecanismos de limitación en ausencia de PEAGE	Ila	B
Los marcadores pronósticos derivados del PEAGE con más peso en la estratificación de riesgo son el %VO _{2p} predicho, la pendiente VE/VC _{O2} y el PO ₂ , con algunos indicadores combinados de la ventilación y el proBNP	Ila	B

AC: amiloidosis cardíaca; PO₂: pulso de oxígeno; RC: rehabilitación cardíaca; VE/VC_{O2}: equivalente ventilatorio de dióxido de carbono; VO_{2p}: consumo máximo de oxígeno.

Tabla 14. Recomendaciones genéricas de la prescripción del entrenamiento físico en pacientes con amiloidosis cardíaca

Tipo de entrenamiento	Frecuencia	Intensidad (carga de entrenamiento)	Duración de la sesión
Resistencia aeróbica	4-6 por semana	Moderada (70% de la FCR)	20-40 min
Fuerza y cualidades físicas	3-5 por semana	Peso suficiente para lograr series de 8-12 repeticiones	30 min

FCR: frecuencia cardíaca de reserva.

el umbral óptimo del porcentaje de VO_{2p} predicho para desenlaces < 62% (sensibilidad 71% y especificidad 68%; área bajo la curva 0.77; IC95%: 0.65-0.88) en combinación con > 3,000 pg NT-proBNP tuvo un peor pronóstico a uno y dos años con una supervivencia de 69 ± 9% y 50 ± 10%, respectivamente¹⁵¹. Otro marcador combinado de riesgo consiste en el VO_{2p} < 50% y la capacidad vital forzada en la espirometría basal pre-PEAGE < 70% con alto riesgo de mortalidad a 15 meses (*hazard ratio* [HR]: 26; IC95%: 5-142)¹⁵². En pacientes en tratamiento con tafamidis, el VO_{2p}, PO₂ y poder circulatorio bajo estuvo asociado al punto primario de muerte, TC o inicio de tratamiento inotrópico paliativo (HR: 0.43, 0.62 y 0.98; p < 0.05, respectivamente)¹⁵³.

- Prescripción terapéutica: con base en los mecanismos de afectación detectados durante la evaluación y la PEAGE, el especialista es capaz de atender las necesidades del paciente con AC en relación con la presencia o no de umbral isquémico, disautonomía; abordar los mecanismos predominantes de la disnea y la determinación de zonas de ejercicio por medio de los umbrales ventilatorios para definir la dosis de ejercicio a la que serán rehabilitados los pacientes (Tabla 13).

CARACTERÍSTICAS DEL PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO FÍSICO Y DEL EQUIPO INTERDISCIPLINARIO

En todo programa de RC la idoneidad de la intervención exige el tratamiento concurrente con entrenamiento de resistencia aeróbica a intensidad moderada y fuerza muscular¹⁴⁵. La evidencia apunta a que las mejoras más notables en VO_{2p} y a nivel pronóstico en pacientes con AC se producen debido a los beneficios a nivel periférico, particularmente en la extracción de oxígeno con su consecuente utilización muscular con sus efectos biológicos^{154,155}, por lo que el entrenamiento de fuerza parecería ser el pilar del tratamiento. No obstante, debido a las deficiencias centrales de estos pacientes en relación con el gasto e índice cardíaco y más aún en quienes tienen FEVI reducida, el trabajo sobre la reserva aeróbica deberá siempre priorizarse¹⁵⁶.

Con fines de seguir el modelo de prescripción que garantice el volumen de entrenamiento suficiente para producir adaptaciones en VO_{2p} (y por ende en el pronóstico) deberá realizarse bajo la conceptualización de la IC, tal como se propone en la [tabla 7](#).

Resulta importante evaluar si existen síntomas asociados al depósito de amiloide en sistema nervioso autónomo o circulación coronaria, con componente de

Tabla 15. Recomendación de la intervención basada en ejercicio físico

Recomendación	Clase	Nivel de evidencia
El entrenamiento físico estructurado, regular y supervisado está indicado en pacientes estables bajo las directrices de la RC en pacientes con IC	I	A
La recomendación del entrenamiento supervisado es concurrente (aeróbico y fuerza), debido a los beneficios concomitantes conocidos sobre el FitCR	Ila	B
Se sugieren las estrategias de entrenamiento para reto ortostático y manejo del umbral isquémico, en caso de comportamiento de disautonomía o por depósito de amiloide en arterias coronarias	Ila	B
Algunos pacientes pueden requerir marcapasos para el manejo de la incompetencia cronotrópica asociada al ejercicio físico ⁹⁴	Ila	B
No existe evidencia sobre la recomendación de pacientes con AC a la práctica deportiva, ni recreativa ni competitiva	III	C
Las estrategias de nutrición son imprescindibles para incrementar la masa muscular y el estatus energético durante el día	Ila	A
La esfera psicoafectiva deberá tratarse en todos los pacientes con AC que ingresan al programa de RC para favorecer la calidad de vida del enfermo y a reducir la carga social de los cuidadores correspondientes	Ila	B

AC: amiloidosis cardíaca; FitCR: *fitness* cardiorrespiratorio; IC: insuficiencia cardíaca; RC: rehabilitación cardíaca.

hipotensión ortostática o bien con umbral isquémico, respectivamente; porque con base en ello las estrategias de entrenamiento para reto ortostático y desplazamiento de umbral isquémico pudieran ser favorables dentro de la atención de estos pacientes en RC¹⁵⁷. A pesar de que los pacientes con IC suelen mejorar con intervalos de alta intensidad, aquellos con AC no siempre toleran altas cargas de intensidad a la resistencia aeróbica, en cuyo caso los beneficios de esta estrategia deberán ponderarse con respecto a los riesgos de forma individualizada.

Debido a la carencia de evidencia, los pacientes con AC y alteraciones eléctricas o elevación de biomarcadores cardíacos deberán de compensarse antes de ingresar a un programa estructurado de entrenamiento físico (Tabla 14).

La atención a la esfera psicoemocional es asimismo imprescindible no solo para los pacientes que son diagnosticados de amiloidosis, sino para reducir la carga de afectación mental de sus cuidadores; para ese efecto, tanto las terapias individualizadas como las intervenciones grupales han mostrado tanto estabilizar la condición emocional, como reducir la tasa de suicidios, fundamentado sobre todo en el cambio del comportamiento con respecto a su enfermedad y reintegración social¹⁴⁵ (Tabla 15).

Pronóstico

Conocer los factores pronósticos de la AC es crucial para guiar el tratamiento de esta enfermedad. Como a

continuación describimos, sin duda el tipo de amiloidosis y el involucro cardíaco traducen pronóstico.

Desde la década de los 90 se estableció que el involucro cardíaco en la AL se traducía en mal pronóstico, oscureciéndose aún más con el diagnóstico de IC con una sobrevida menor a un año. La AC provoca cambios en la estructura y función cardíaca, lo que desencadena IC, arritmias y cardiomiopatía restrictiva.

En revisiones sistemáticas y metaanálisis se demuestra que edad y sexo no tiene implicación en el pronóstico. A continuación, describiremos los factores que sí tienen implicación pronóstica.

Tipo de amiloidosis cardíaca

El metaanálisis de Xin, que reúne tres publicaciones con alrededor de 300 pacientes, muestra que no hay diferencias significativas en los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) comparando ATTRh y ATTRwt, mientras que si comparamos AL y ATTR, este sí muestra diferencias significativas en MACE y sobrevida con peores desenlaces en AL¹⁵⁸.

En la comparación de los tipos de ATTR, la ATTRh tiene un mejor pronóstico de sobrevida y la ATTRwt tiene un mejor pronóstico en cuanto a MACE⁴⁰.

Hospitalizaciones por IC: los pacientes con ATTR presentan mayor número de hospitalizaciones por IC¹⁵⁹.

En cuanto a variantes de ATTRm de la AC, el análisis del ATTR-ACT (*Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Clinical Trial*) muestra que los pacientes con amiloidosis hereditaria variante p.Val142Ile tenían peores desenlaces que los pacientes ATTRwt³⁶. Así mismo se ha reportado que los pacientes con variantes V122I, que predomina en los pacientes de descendencia afroamericana, tienen menor sobrevida que el resto de las variantes hereditarias y que wTTR¹⁶⁰.

Ecocardiograma

FUNCIÓN SISTÓLICA

La FEVI tiene una correlación positiva con el pronóstico⁹⁶. Sin duda la disfunción sistólica define un estadio tardío de la enfermedad; una FEVI menor del 50% está asociada a un incremento de mortalidad^{161,162}.

Dentro de las causas de muerte en pacientes con AC-TTR las muertes cardiovasculares predominan, y dentro de estas la IC es protagonista o la principal causa de muertes cardiovasculares y hospitalizaciones¹⁶³.

La fracción de contracción miocárdica (FCM), que resulta de la relación entre volumen latido y volumen miocárdico, es un marcador pronóstico de sobrevida con punto de corte del 25%. Esto se explica porque al incrementar la masa miocárdica en pacientes con amiloidosis hay una reducción de los volúmenes ventriculares y del volumen latido, resultando en una disminución de la FCM¹⁶⁴. Bajo esta misma premisa un volumen latido bajo también predice mortalidad con un punto de corte de 33 ml/m²¹⁶⁵.

FUNCIÓN DIASTÓLICA

La evaluación del patrón de llenado cobra importancia, ya que tanto el patrón restrictivo como el grosor de la pared ventricular impactan en el pronóstico de la AC. Para determinar el patrón restrictivo el parámetro más útil es la E/E', y el otro parámetro con implicación pronóstica es tiempo de desaceleración de la onda E¹⁵⁸.

Estudios de imagen

En el estudio de medicina nuclear con pirofosfatos (99mTc-PYP) un índice corazón (H)/hemitórax contralateral (CL) ≥ 1.6 , así como una resonancia magnética con realce tardío con gadolinio transmural, son datos de mal pronóstico¹⁶⁶.

Biomarcadores

Hay puntajes que determinan el estadio de la enfermedad y su pronóstico, la mayoría de estos usan biomarcadores o sus combinaciones. La NT-proBNP tiene una correlación positiva con mal pronóstico¹⁵⁸. Si juntamos un troponina T mayor de 0.05 ng/ml y un NT-proBNP de 3,000 pg/ml, tenemos un incremento de mortalidad en el estadio III en pacientes con *wild type*¹⁶⁷.

Si ahora combinamos la TFG < 45 ml/min/1.73 m² con NT-proBNP $> 3,000$ ng/l (estadio III) en pacientes con amiloidosis hereditaria o *wild type*, disminuye la sobrevida hasta en 40 meses respecto a los de estadio I; esto se corroboró en 2018 con una cohorte de alrededor de 800 pacientes¹⁶⁸.

Tasa de filtrado glomerular

En AC es un predictor de mortalidad¹⁵⁸. Una TFG < 45 ml/min/1.73 m² es el punto de corte como factor independiente de mortalidad¹⁶⁸.

Clase funcional

Los pacientes que presentan deterioro de clase funcional, específicamente NYHA III, tienen dos años menos en la media de sobrevida respecto a los pacientes que presentan clase funcional I y II. NYHA III es también un factor de riesgo independiente para arritmias cardíacas, bloqueo atrioventricular, evento vascular cerebral y hospitalizaciones por IC¹⁶⁶.

Fibrilación auricular

Aunque no se ha demostrado un impacto en la sobrevida de los pacientes, la fisiopatología de la FA hace al paciente más susceptible a tromboembolias y disfunción diastólica. La FA se ha asociado a riesgo de IC y enfermedad renal¹⁶⁶.

Estratificación de amiloidosis cardíaca

Para la amiloidosis de cadenas ligeras, la estadificación que propuso la Clínica Mayo incluye la diferencia absoluta de los valores de las cadenas ligeras libres en suero, así como los valores de NT-proBNP y de troponina T. A cada variable se le asigna un punto con los siguientes puntos de corte: NT-proBNP $\geq 1,800$ pg/ml, troponina T ≥ 0.025 ng/ml y diferencia de cadenas ligeras libres ≥ 18 mg/dl. Los estadios

Tabla 16. Factores pronósticos

Factor pronóstico	Variable de mal pronóstico	Implicación pronóstica
Clase funcional NYHA	NYHA III	Menor supervivencia. Factor de riesgo independiente de arritmias, hospitalización por insuficiencia cardíaca y evento vascular cerebral
Índice corazón (H)/hemitórax contralateral (CL)	≥ 1.6	Mal pronóstico
Troponina T	Mayor (0.05 ng/ml)	Menor supervivencia
NT-proBNP	$> 3,000$ ng/l	Menor supervivencia
Fracción de contracción miocárdica	25%	Menor supervivencia
Volumen latido	33 ml/m ²	Menor supervivencia
Función renal	TFG < 45 ml/min/1.73 m ²	Predictor independiente de mortalidad
Escala NAC	NAC III	Menor supervivencia
Variable genética en amiloidosis hereditaria	V122I	Menor supervivencia

NAC: Centro Nacional Amiloidosis de Reino Unido; NYHA: New York Heart Association; V122I: valina-122-isoleucina.

definidos con estas variables van del I al IV con un total de 0 a 3 puntos, respectivamente. La supervivencia en el estadio I es de 94 meses, mientras que en el estadio IV es de 5.8 meses¹⁶⁹.

Estadificación NAC (National Amyloidosis Centre, Reino Unido) es una estadificación propuesta por Gillmore et al. y se define como estadio I un NT-proBNP $\leq 3,000$ ng/l y una TFG ≥ 45 ml/min, estadio III, un valor de NT-proBNP $> 3,000$ ng/l y una TFG < 45 ml/min, el resto es estadio II¹⁶⁸. El estadio NAC III con los puntos corte establecidos de NT-proBNP (3,000 ng/l) y TFG (45 ml/min) es un predictor de menor supervivencia en todos los grupos de AC, disminuyendo esta de 5 a 2.5 años¹⁶⁰.

Tratamiento

Pacientes con y sin tratamiento tienen un pronóstico distinto. El tratamiento con tafamidis ha reducido la muerte cardiovascular en un 30% en AL-ATTR, así como las hospitalizaciones por IC en un 35%. Es importante mencionar que este estudio incluyó ambos tipos de AL-ATTR, sin embargo el 75% de los pacientes eran ATTRwt con una media de FEVI del 48%¹⁶³ (Tabla 16).

Asesoramiento genético

La ATTRh es una enfermedad genética hereditaria autosómica dominante que presenta un desafío en el diagnóstico por la variabilidad fenotípica debida a la

expresividad variable y a la penetrancia incompleta derivada de la segregación de variantes genéticas pertenecientes a ciertas regiones geográficas^{13,83,170}. Por esta razón resulta fundamental un abordaje interdisciplinario que incorpore la valoración por especialistas en genética médica, así como el asesoramiento genético en cada una de las etapas del diagnóstico tanto clínico como molecular, como se ha estipulado en los consensos clínicos^{83,170,171}. El asesoramiento genético ofrece información esencial sobre el modo de herencia, riesgos de recurrencia, pruebas genéticas y otros aspectos relacionados con la enfermedad, brindando herramientas tanto al paciente como a su familia, para la toma de decisiones personales, reproductivas y médicas. El diagnóstico preciso de la ATTRh requiere de pruebas moleculares basadas en secuenciación; por la naturaleza de dichas pruebas y sus posibles resultados, es necesario realizar un asesoramiento genético preprueba y posprueba para que el paciente comprenda los alcances, limitaciones y posibles implicaciones. Al identificarse una variante genética clínicamente accionable en el gen *TTR*, patogénica o probablemente patogénica, en un individuo, es importante identificar a otros familiares en riesgo y llevar a cabo pruebas genéticas predictivas o presintomáticas (pruebas en cascada), principalmente en los familiares de primer grado^{170,171}. El uso de pruebas genéticas predictivas para la detección de variantes relacionadas con ATTRh en menores de edad es controversial, al considerarse una enfermedad de inicio en la etapa adulta. Sin embargo, cada

caso se debe individualizar evaluando el riesgo-beneficio según la evolución presentada^{170,171}.

Conclusiones y perspectivas futuras

La AC es un conjunto de enfermedades infiltrativas de diferentes causas que se manifiesta frecuente por IC secundaria a una fisiología restrictiva. El abordaje diagnóstico requiere un alto índice de sospecha clínica y el seguimiento de algoritmos diagnósticos estructurados. El tratamiento de la miocardiopatía requiere manejo del estado congestivo de la IC, el uso de dispositivos cardiacos y anticoagulación, en casos seleccionados; sin embargo ninguno de estos tratamientos ha demostrado mejoría de supervivencia. Algunos tratamientos modificadores han demostrado mejoría en supervivencia, por lo que deben ser considerados como terapia central en pacientes con AC. Aun con los avances que se han realizado en cuanto a diagnóstico y tratamiento, se necesitan mayor número de ensayos clínicos de tratamientos, así como el desarrollo de marcadores más tempranos de AC. El reto para los pacientes continúa siendo el retraso en diagnóstico, la carencia de centros especializados y el acceso a los tratamientos, por lo que la difusión y divulgación de la docencia en AC debe considerarse una prioridad para nuestro sistema de salud.

Bibliografía

- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135(14):1357-77.
- Correction to: Cardiac amyloidosis: Evolving diagnosis and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144(1):e11.
- Gertz MA, Dispenzieri A, Sher T. Pathophysiology and treatment of amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2015;12(2):91-102.
- Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med*. 2018;28(1):10-21.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Wadlington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16.
- Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Thorneau TM, et al. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(3):465-71.
- Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349(6):583-96.
- Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)*. 2018;18(Suppl 2):s30-5.
- Montserrat Moliner A, Waligora J. The European Union policy in the field of rare diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1031:561-87.
- Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(12):2342-51.
- Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and survival trends in amyloidosis, 1987-2019. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-7.
- Cruz MW, Barroso F, González-Duarte A, Mundayat R, Ong ML. The demographic, genetic, and clinical characteristics of Latin American subjects enrolled in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *Amyloid*. 2017; 24:107-8.
- González-Duarte A, Cárdenas-Soto K, Bañuelos CE, Fueyo O, Domínguez C, Torres B, et al. Amyloidosis due to TTR mutations in Mexico with 4 distinct genotypes in the index cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):107.
- Arshad S, Goldberg YH, Bhopalwala H, Dewaswala N, Miceli NS, Birks EJ, et al. High prevalence of cardiac amyloidosis in clinically significant aortic stenosis: a meta-analysis. *Cardiol Res*. 2022;13(6):357-71.
- Magdi M, Mostafa MR, Abusnina W, Al-abdoh A, Doss R, Mohamed S, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of transthyretin amyloidosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiovasc Dis*. 2022;12(3):102-11.
- Nils FK, Ana F, Mahmoud G, Mark H, Rozenbaum H. Estimating the gender distribution of patients with wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Ther*. 2021;10(1):41-55.
- Nativi-Nicolau J, Siu A, Dispenzieri A, Maurer MS, Rapezzi C, Kristen AV, et al. Temporal trends of wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *JACC CardioOncol*. 2021;3(4):537-46.
- Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, Dzung J, Banyersad SM, Sattianayagam P, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(2):e000098.
- Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood*. 2013;121(17):3420-7.
- Vaxman I, Gertz M. When to suspect a diagnosis of amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020;143(4):304-11.
- Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018;44(4):585-603.
- Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361-71.
- Sattianayagam PT, Hawkins PN, Gillmore JD. Systemic amyloidosis and the gastrointestinal tract. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(10):608-17.
- Fotiadou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Systemic AL amyloidosis: current approaches to diagnosis and management. *Hemasphere*. 2020;4(4):12.
- Hwa YL, Fogaren T, Sams A, Faller DV, Stull DM, Thuenemann S, et al. Immunoglobulin light-chain amyloidosis: clinical presentations and diagnostic approach. *J Adv Pract Oncol*. 2019;10(5):470.
- Bird J. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2004;125(6):681-700.
- Merlini G, Palladini G. Differential diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;2012:595-603.
- Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81(11):1076-126.
- Nativi-Nicolau JN, Karam C, Khella S, Maurer MS. Screening for ATTR amyloidosis in the clinic: overlapping disorders, misdiagnosis, and multiorgan awareness. *Heart Fail Rev*. 2022;27(3):785-93.
- Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola IL, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232-9.
- Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040-50.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, De Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94.
- Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e005066.
- Castanõ A, Bokhari S, Maurer MS. Unveiling wild-type transthyretin cardiac amyloidosis as a significant and potentially modifiable cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2595-7.
- Eldhagen P, Berg S, Lund LH, Sörensen P, Suhr OB, Westermarck P. Transthyretin amyloid deposits in lumbar spinal stenosis and assessment of signs of systemic amyloidosis. *J Intern Med*. 2021;289(6):895-905.
- Rapezzi C, Elliott P, Dmy T, Nativi-Nicolau J, Berk JL, Velazquez EJ, et al. Efficacy of tafamidis in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: further analyses from ATTR-ACT. *JACC Heart Fail*. 2021;9(2):115-23.
- Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol*. 2005;95(4):535-7.
- Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2014;114(7):1089-93.
- Abstract 16852: A Simple Voltage/Mass Index Improves Diagnosis of Cardiac Amyloidosis in Patients With Unexplained Left Ventricular "Hypertrophy": An Electrocardiographic and Echocardiographic Study of More Than 500 Patients. *Circulation [Internet]*. 2010 [cited 2024 Aug 22];122 (Suppl. 21). Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/circ.122.suppl_21.A16852

40. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidoses: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120(13):1203-12.
41. Cheng Z, Kang L, Tian Z, Chen W, Guo W, Xu J, et al. Utility of combined indexes of electrocardiography and echocardiography in the diagnosis of biopsy proven primary cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011;16(1):25-9.
42. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):479-506.
43. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, Joshi H, McCarthy M, Ikram A, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol*. 2016;214:477-81.
44. Cappelli F, Vignini E, Martone R, Perlini S, Mussinelli R, Sabena A, et al. Baseline ECG features and arrhythmic profile in transthyretin versus light chain cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2020;13(3):E006619.
45. Cipriani A, De Micheli L, Porcari A, Licchelli L, Sinigiani G, Tini G, et al. Low QRS voltages in cardiac amyloidosis: clinical correlates and prognostic value. *JACC CardioOncol*. 2022;4(4):458-70.
46. Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, Boldrini M, Raimondi A, Musca F, et al. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2013;18(3):271-80.
47. Kristen AV, Perz JB, Schonland SO, Hegenbart U, Schnabel PA, Kristen JH, et al. Non-invasive predictors of survival in cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(6-7):617-24.
48. Eriksson P, Karp K, Bjerle P, Olofsson BO. Disturbances of cardiac rhythm and conduction in familial amyloidosis with polyneuropathy. *Heart*. 1984;51(6):658-62.
49. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, De Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1895-904.
50. Hartnett J, Jaber W, Maurer M, Sperry B, Hanna M, Collier P, et al. Electrophysiological manifestations of cardiac amyloidosis: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2021;3(4):506-15.
51. Reisinger J, Dubrey SW, Lavalley M, Skinner M, Falk RH. Electrophysiologic abnormalities in AL (primary) amyloidosis with cardiac involvement. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(4):1046-51.
52. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, et al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998;91(2):141-57.
53. Goldsmith YB, Liu J, Chou J, Hoffman J, Comenzo RL, Steingart RM. Frequencies and types of arrhythmias in patients with systemic light-chain amyloidosis with cardiac involvement undergoing stem cell transplantation on telemetry monitoring. *Am J Cardiol*. 2009;104(7):990-4.
54. Sharma S, Labib SB, Shah SP. Electrocardiogram criteria to diagnose cardiac amyloidosis in men with a bundle branch block. *Am J Cardiol*. 2021;146:89-94.
55. Alreshq R, Tugal D, Siddiqi O, Ruberg F. Conduction abnormalities and role of cardiac pacing in cardiac amyloidosis: A systematic review. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2021;44(12):2092-9.
56. Barbhuiya CR, Kumar S, Baldinger SH, Michaud GF, Stevenson WG, Falk R, et al. Electrophysiologic assessment of conduction abnormalities and atrial arrhythmias associated with amyloid cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2016;13(2):383-90.
57. Namdar M, Steffel J, Jetzer S, Schmied C, Hrlimann D, Camici GG, et al. Value of electrocardiogram in the differentiation of hypertensive heart disease, hypertrophic cardiomyopathy, aortic stenosis, amyloidosis, and fabry disease. *Am J Cardiol*. 2012;109(4):587-93.
58. Banyersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, et al. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur Heart J*. 2015;36(4):244-51.
59. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442-8.
60. Lee SP, Park JB, Kim HK, Kim YJ, Grogan M, Sohn DW. Contemporary imaging diagnosis of cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Imaging*. 2019;27(1):1-10.
61. Roger-Rollé A, Cariou E, Rguev K, Fournier P, Lavie-Badie Y, Blanchard V, et al. Can myocardial work indices contribute to the exploration of patients with cardiac amyloidosis? *Open Heart*. 2020;7(2):e001346.
62. Palmiero G, Rubino M, Monda E, Caiazza M, D'urso L, Carlomagno G, et al. Global left ventricular myocardial work efficiency in heart failure patients with cardiac amyloidosis: pathophysiological implications and role in differential diagnosis. *J Cardiovasc Echogr*. 2021 31(3):157.
63. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2 - Evidence base and standardized methods of imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14(7):e000029.
64. Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):1-10.
65. Syed IS, Glockner JF, Feng DL, Arazo PA, Martinez MW, Edwards WD, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):155-64.
66. Carvalho FP de, Erthal F, Azevedo CF. The role of cardiac MR imaging in the assessment of patients with cardiac amyloidosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2019;27(3):453-63.
67. Yamaguchi S, Oda S, Kidoh M, Hayashi H, Takashio S, Usuku H, et al. Cardiac MRI T1 and T2 mapping as a quantitative imaging biomarker in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Acad Radiol*. 2024;31(2):514-22.
68. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, et al. Magnetic resonance in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(4):466-77.
69. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2—Evidence base and standardized methods of imaging. *J Nuclear Cardiol*. 2019;26(6):2065-123.
70. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. Addendum to ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2021;28(4):1769-74.
71. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):e006075.
72. Waheed A, Dorbala S. Current status of radionuclide imaging of transthyretin cardiac amyloidosis. *Cardiol Clin*. 2023;41(2):217-31.
73. Meristoudis G, Ilias I, Keramida G. Potential diagnostic pitfalls of bone scintigraphy in transthyretin-related amyloidosis. *World J Nucl Med*. 2020;19(03):313-4.
74. Saad JM, Ahmed AI, Han Y, Saeed S, Pournazari P, Al-Mallah MH. 99mTc-tetchnetium-labeled cardiac scintigraphy for suspected amyloidosis: a review of current and future directions. *Heart Fail Rev*. 2022;27(5):1493-503.
75. Embry-Dierson M, Farrell MB, Schockling E, Warren J, Jerome S. Cardiac amyloidosis imaging, Part 1: amyloidosis etiology and image acquisition. *J Nucl Med Technol*. 2023;51(2):83-9.
76. Schockling EJ, Farrell MB, Embry-Dierson M, Warren J, Jerome S. Cardiac amyloidosis imaging, Part 2: quantification and technical considerations. *J Nucl Med Technol*. 2023;51(2):90-8.
77. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to image cardiac amyloidosis: a practical approach. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(6):1368-83.
78. Jerome S, Farrell MB, Warren J, Embry-Dierson M, Schockling EJ. Cardiac amyloidosis imaging, Part 3: interpretation, diagnosis, and treatment. *J Nucl Med Technol*. 2023;51(2):102-16.
79. Joseph V, Julien HM, Bravo PE. Radionuclide imaging of cardiac amyloidosis. *PET Clin*. 2021;16(2):285-93.
80. Khor YM, Cuddy SAM, Singh V, Falk RH, Di Carli MF, Dorbala S. 99mTc bone-avid tracer cardiac scintigraphy: role in noninvasive diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Radiology*. 2023;306(2):e221082.
81. Poterucha TJ, Elias P, Bokhari S, Einstein AJ, DeLuca A, Kinkhabwala M, et al. Diagnosing transthyretin cardiac amyloidosis by technetium Tc 99m pyrophosphate: a test in evolution. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(6):1221-31.
82. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: A position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68.
83. Brito D, Albrecht FC, Arenaza DP De, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Glob Heart*. 2023;18(1):59.
84. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
85. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail*. 2019;7(8):709-16.
86. Wang CC, Chang WT, Lin YH, Tzeng BH, Chao TH, Hung CL, et al. 2023 Expert Consensus of the Taiwan Society of Cardiology on the Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Acta Cardiol Sin*. 2023;39(4):511-43.
87. Papathanasiou M, Carpinteiro A, Rischpler C, Hagenacker T, Rassaf T, Luedike P. Diagnosing cardiac amyloidosis in every-day practice: A practical guide for the cardiologist. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;28:100519.
88. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118(17):3272-87.
89. Ruiz-Hueso R, Salamanca-Bautista P, Quesada-Simón MA, Yun S, Conde-Martel A, Morales-Rull JL, et al. Estimating the prevalence of cardiac amyloidosis in old patients with heart failure—barriers and opportunities for improvement: the PREVAMIC study. *J Clin Med*. 2023;12(6).

90. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, El-Sady MS, Singh A, Di Carli MF, et al. Epidemiology of cardiac amyloidosis-associated heart failure hospitalizations among fee-for-service medicare beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail*. 2019;12(6):2273.
91. Banyersad SM, Moon JC, Whelan C, Hawkins PN, Wechalekar AD. Updates in cardiac amyloidosis: A review. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(2):e000364.
92. Griffin JM, Maurer MS. Transthyretin cardiac amyloidosis: A treatable form of heart failure with a preserved ejection fraction. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(1):59-66.
93. Dobner S, Bernhardt B, Asatryan B, Windecker S, Stortecky S, Pilgrim T, et al. SGLT2 inhibitor therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy: early tolerance and clinical response to dapagliflozin. *ESC Heart Fail*. 2023;10(1):397-404.
94. Porcari A, Cappelli F, Nitsche C, Tomasoni D, Sinigiani G, Longhi S, et al. SGLT2 inhibitor therapy in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2024;83(24):2411-22.
95. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017;84:12-26.
96. Griffin JM, Rosenthal JL, Grodin JL, Maurer MS, Grogan M, Cheng RK. ATTR amyloidosis: Current and emerging management strategies. *JACC CardioOncol*. 2021;3(4):488-505.
97. Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6(4):351-61.
98. Feng DL, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119(18):2490-7.
99. Dubrey S, Pollak A, Skinner M, Falk RH, Falk RH. Atrial thrombi occurring during sinus rhythm in cardiac amyloidosis: evidence for atrial electromechanical dissociation. *Br Heart J*. 1995;74(5):541-4.
100. Bukhari Syed, Khan Sz, Bashir Z. Atrial fibrillation, thromboembolic risk, and anticoagulation in cardiac amyloidosis: a review. *J Card Fail*. 2023;29(1):76-86.
101. Donnellan E, Wazni O, Kanj M, Elshazly MB, Hussein A, Baranowski B, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Europace*. 2020;22(2):259-64.
102. Vilches S, Fontana M, Gonzalez-Lopez E, Mitrani L, Satri G, Renju M, et al. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(8):1387-96.
103. Bukhari S, Barakat AF, Eisele YS, Nieves R, Jain S, Saba S, et al. Prevalence of atrial fibrillation and thromboembolic risk in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 2021;143(13):1335-1337.
104. Cappelli F, Tini G, Russo D, Emdin M, Del Franco A, Vergaro G, et al. Arterial thrombo-embolic events in cardiac amyloidosis: a look beyond atrial fibrillation. *Amyloid*. 2021;28(1):12-8.
105. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022;145(18):e895-e1032.
106. Mitrani LR, De Los Santos J, Driggin E, Kogan R, Helmke S, Goldsmith J, et al. Anticoagulation with warfarin compared to novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in adults with transthyretin cardiac amyloidosis: comparison of thromboembolic events and major bleeding. *Amyloid*. 2021;28(1):30-4.
107. Laptseva N, Rossi VA, Sudano I, Schwotzer R, Ruschitzka F, Flammer AJ, et al. Arrhythmic manifestations of cardiac amyloidosis: challenges in risk stratification and clinical management. *J Clin Med*. 2023;12(7):2581.
108. Kim EJ, Holmes BB, Huang S, Lugo R, Aboud A Al, Goodman S, et al. Outcomes in patients with cardiac amyloidosis and implantable cardioverter-defibrillator. *Europace*. 2020;22(8):1216-23.
109. John R. Arrhythmias in cardiac amyloidosis. *J Innov Card Rhythm Manag*. 2018;9(3):3051-7.
110. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. *Circulation*. 2018;138(13):e210-71.
111. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Arbelo E, Barriales-Villa R, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2023;44(37):3503-626.
112. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, De Riva M, Winkel BG, Behr ER, Blom NA, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022;43(40):3997-4126.
113. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2022;24(1):71-164.
114. Cheung CC, Roston TM, Andrade JG, Bennett MT, Davis MK. Arrhythmias in cardiac amyloidosis: challenges in risk stratification and treatment. *Can J Cardiol*. 2020;36(3):416-23.
115. Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, et al. Patisiran treatment in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *N Engl J Med*. 2023;389(17):1553-65.
116. Siddiqui OK, Mints YY, Berk JL, Connors L, Doros G, Gopal DM, et al. 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*. 2022;29(2):71-8.
117. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Wadlington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-16.
118. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):277-85.
119. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. Efficacy and safety of acoramidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024;390(2):132-42.
120. Karlstedt E, Jimenez-Zepeda V, Howlett JG, White JA, Fine NM. Clinical experience with the use of doxycycline and ursodeoxycholic acid for the treatment of transthyretin cardiac amyloidosis. *J Card Fail*. 2019;25(3):147-53.
121. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, Buss SJ, Steen H, Altland K, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6319-25.
122. Macedo AVS, Schwartzmann PV, de Gusmão BM, Melo MDT de, Coelho-Filho OR. Advances in the treatment of cardiac amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol*. 2020;21(5):36.
123. Milani P, Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018;10(1):e2018022.
124. Palladini G, Schönland S, Merlini G, Milani P, Jaccard A, Bridoux F, et al. The management of light chain (AL) amyloidosis in Europe: clinical characteristics, treatment patterns, and efficacy outcomes between 2004 and 2018. *Blood Cancer J*. 2023;13(1):19.
125. Leung N, Bridoux F, Nasr SH. Monoclonal gammopathy of renal significance. *N Engl J Med*. 2021;384(20):1931-41.
126. Oe Y, Soma J, Sato H, Ito S. Heavy chain deposition disease: An overview. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17(6):771-8.
127. Ihne S, Mörbach C, Obici L, Palladini G, Störk S. Amyloidosis in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2019;16(6):285-303.
128. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem*. 2009;55(3):499-504.
129. Madan S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi F, Hayman SR, Zeldenrust SR, et al. Clinical features and treatment response of light chain (AL) amyloidosis diagnosed in patients with previous diagnosis of multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3):232-8.
130. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis with delayed progression to multiple myeloma. *Cancer*. 1998;82(8):1501-5.
131. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016;91(7):719-34.
132. Eder L, Bitterman H. Images in clinical medicine Amyloid Purpura. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2406.
133. Mumford AD, O'Donnell J, Gillmore JD, Manning RA, Hawkins PN, Laffan M. Bleeding symptoms and coagulation abnormalities in 337 patients with AL-amyloidosis. *Br J Haematol*. 2000;110(2):454-60.
134. Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, Granzow M, Benner A, Seckinger A, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33(12):1371-8.
135. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, Wechalekar AD, Jaccard A, Lee HC, et al. Daratumumab-based treatment for immunoglobulin light-chain amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385(1):46-58.
136. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):38.
137. Bhutani D, Lentzsch S. Diagnosis and management of systemic light chain AL amyloidosis. *Pharmacol Ther*. 2020;214:107612.
138. Manwani R, Cohen O, Sharpley F, Mahmood S, Sachchithanatham S, Foard D, et al. A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib. *Blood*. 2019;134(25):2271-80.
139. Decotto S, Villanueva E, Pérez de Arenaza D, Nucifora EM, Aguirre MA, Posadas-Martínez ML, et al. Heart transplantation in amyloidosis. Clinical and imaging manifestations. *Arch Cardiol Mex*. 2022;92(3):320-6.
140. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(1):1-23.
141. Hsieh E, Singh TP, Cherkh WS, Harhay MO, Hayes D, Perch M, et al. The International thoracic organ transplant registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-ninth adult heart transplantation report—2022; focus on transplant for restrictive heart disease. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(10):1366-75.

142. Sousa M, Monohan G, Rajagopalan N, Grigorian A, Guglin M. Heart transplantation in cardiac amyloidosis. Vol. 22, Heart Failure Reviews. Springer New York LLC; 2017. p. 317-27.
143. Davis MK, Kale P, Liedtke M, Schrier S, Arai S, Wheeler M, et al. Outcomes after heart transplantation for amyloid cardiomyopathy in the modern era. *Am J Transplant*. 2015;15(3):650-8.
144. Vilas-Boas M do C, Rocha AP, Cardoso MN, Fernandes JM, Coelho T, Cunha JPS. Clinical 3-D gait assessment of patients with polyneuropathy associated with hereditary transthyretin amyloidosis. *Front Neurol*. 2020;11:605282.
145. Dasgupta NR. Care of patients with transthyretin amyloidosis: the roles of nutrition, supplements, exercise, and mental health. *Am J Cardiol*. 2022;185:S35-S42.
146. Argirò A, Silveri MV, Burgisser C, Fattiroli F, Baldasseroni S, di Mario C, et al. Serial changes in cardiopulmonary exercise testing parameters in untreated patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2024;40(3):364-9.
147. Banydeen R, Monfort A, Inamo J, Nevieri R. Diagnostic and prognostic values of cardiopulmonary exercise testing in cardiac amyloidosis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:898033.
148. Bartolini S, Baldasseroni S, Fattiroli F, Silveri MV, Piccioli L, Perfetto F, et al. Poor right ventricular function is associated with impaired exercise capacity and ventilatory efficiency in transthyretin cardiac amyloid patients. *Intern Emerg Med*. 2021;16(3):653-60.
149. Yunis A, Doros G, Luptak I, Connors LH, Sam F. Use of ventilatory efficiency slope as a marker for increased mortality in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2019;124(1):122-30.
150. Cantone A, Serenelli M, Sanguetoli F, Maio D, Fabbri G, Dal Passo B, et al. Cardiopulmonary exercise testing predicts prognosis in amyloid cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2023;10(4):2740-4.
151. Silveri MV, Argirò A, Baldasseroni S, Fumagalli C, Zampieri M, Guerrieri L, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Intern Emerg Med*. 2023;18(2):585-93.
152. Banydeen R, Eggleston R, Deney A, Monfort A, Ryu JH, Vergaro G, et al. Risk stratification in transthyretin cardiac amyloidosis: the added value of lung spirometry. *J Clin Med*. 2023;12(11):3684.
153. Dalia T, Acharya P, Chan WC, Sauer AJ, Weidling R, Fritzen J, G et al. Prognostic role of cardiopulmonary exercise testing in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy patients treated with tafamidis. *J Card Fail*. 2021;27(11):1285-9.
154. Swank AM, Horton J, Fleg JL, Fonarow GC, Keteyian S, Goldberg L, et al. Modest increase in peak VO₂ is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: Results from Heart Failure and a Controlled Trial to Investigate Outcomes of Exercise Training. *Circ Heart Fail*. 2012;5(5):579-85.
155. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, Pappagianopoulos PP, Baggish AL, Weiner RB, et al. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: The role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(2):286-94.
156. Clemmensen TS, Soerensen J, Hansson NH, Tolbod LP, Harms HJ, Eiskjær H, et al. Myocardial oxygen consumption and efficiency in patients with cardiac amyloidosis. *J Am Heart Assoc*. 2017;7(21):e009974.
157. Rapezzi C, Milandri A, Lorenzini M. The complex interplay between systolic and diastolic function at rest and during exercise in heart failure: the case of cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(11):1466-7.
158. Xin Y, Hu W, Chen X, Hu J, Sun Y, Zhao Y. Prognostic impact of light-chain and transthyretin-related categories in cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic J Cardiol*. 2019;60(6):375-83.
159. Nakahashi T, Arita T, Yamaji K, Inoue K, Yokota T, Hoshii Y, et al. Impact of clinical and echocardiographic characteristics on occurrence of cardiac events in cardiac amyloidosis as proven by endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):753-9.
160. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2019;140(1):16-26.
161. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, Ruberg FL, Packman J, Cheung K, et al. Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin transthyretin cardiac amyloid study (TRACS). *Circ Heart Fail*. 2011;4(2):121-8.
162. Ruberg FL, Maurer MS, Judge DP, Zeldenrust S, Skinner M, Kim AY, et al. Prospective evaluation of the morbidity and mortality of wild-type and V122I mutant transthyretin amyloid cardiomyopathy: The Transthyretin Amyloidosis Cardiac Study (TRACS). *Am Heart J*. 2012;164(2):222-228.e1.
163. Miller AB, Januzzi JL, O'Neill BJ, Gundapaneni B, Patterson TA, Sultan MB, et al. Causes of cardiovascular hospitalization and death in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy (from the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial [ATTR-ACT]). *Am J Cardiol*. 2021;148:146-50.
164. Rubin J, Steidley DE, Carlsson M, Mohlman O, Maurer MS. Myocardial contraction fraction by M-mode echocardiography is superior to ejection fraction in predicting mortality in transthyretin amyloidosis. *J Card Fail*. 2018;24(8):504-11.
165. Milani P, Dispenzieri A, Scott CG, Gertz MA, Perlino S, Mussinelli R, et al. Independent prognostic value of stroke volume index in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(5):e006588.
166. Feng KY, Loungani RS, Rao VN, Patel CB, Khouri MG, Felker GM, et al. Best practices for prognostic evaluation of a patient with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):273-9.
167. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1014-20.
168. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799-806.
169. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989-95.
170. Gillmore JD, Reilly MM, Coats CJ, Cooper R, Cox H, Coyne MRE, et al. Clinical and genetic evaluation of people with or at risk of hereditary ATTR amyloidosis: an expert opinion and consensus on Best Practice in Ireland and the UK. *Adv Ther*. 2022;39(6):2292-301.
171. Grandis M, Obici L, Luigetti M, Briani C, Benedicenti F, Bisogni G, et al. Recommendations for pre-symptomatic genetic testing for hereditary transthyretin amyloidosis in the era of effective therapy: a multicenter Italian consensus. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):348.