

Terapias dirigidas en amiloidosis cardíaca por transtiretina: una revisión del contexto clínico contemporáneo

Targeted therapies in transthyretin cardiac amyloidosis: a review focused on contemporary clinical context

Juan P. Costabel¹, Lucas L. Suárez¹, M. Cecilia Escalante-Seyffert², Juan D. López-Ponce de León^{3,4}, Fabio Fernandes^{5,6} y Enrique A. Berrios-Bárcenas^{2*}

¹Departamento de Cardiología, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ²Clínica de Miocardiopatías, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México; ³Fundación Valle del Lili, Centro de Investigaciones Clínicas, Cali, Colombia; ⁴Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Cali, Colombia; ⁵Unidade Clínica de Cardiopatias Familiares, Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas, São Paulo, Brasil; ⁶Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Resumen

La amiloidosis cardíaca por transtiretina es una enfermedad de reciente reconocimiento, todavía con un subdiagnóstico importante en la actualidad. Se caracteriza por infiltración de proteínas amiloides procedentes de la desestabilización de la proteína transtiretina producida en el hígado. Existen dos presentaciones predominantes, la forma hereditaria y la forma salvaje, ambas con compromiso cardíaco que desencadena insuficiencia cardíaca y disminución de la expectativa de vida. En los últimos años han emergido diversas opciones de tratamiento dirigidas a la causa de la enfermedad, conocidas como tratamientos modificadores, pero también se vuelve necesario el uso de los tratamientos tradicionales de la insuficiencia cardíaca. Esta revisión aborda los tratamientos tradicionales y modificadores para esta enfermedad, abordando sus mecanismos de acción, eficacia, seguridad e implementación en el mundo real.

Palabras clave: Amiloidosis por transtiretina. Amiloidosis hereditaria relacionada con la transtiretina. Miocardiopatías. Tratamiento. Tiempo hasta el tratamiento.

Abstract

Transthyretin cardiac amyloidosis is a recently recognized disease, still significantly underdiagnosed. It is characterized by infiltration of amyloid proteins resulting from the destabilization of the transthyretin protein produced in the liver. There are two predominant presentations, the hereditary form and the wild-type form, both with cardiac involvement leading to heart failure and reducing life expectancy. In recent years, multiple treatment options targeting the cause of the disease, known as disease-modifying therapies, have emerged, and the use of traditional heart failure treatments has become necessary. This review addresses traditional and disease-modifying therapies for this disease, addressing their mechanisms of action, efficacy, safety, and real-world implementation.

Keywords: Transthyretin amyloidosis. Hereditary transthyretin-related amyloidosis. Cardiomyopathies. Treatment. Time to treatment.

*Correspondencia:

Enrique A. Berrios-Bárcenas
E-mail: berrios.md@gmail.com

Fecha de recepción: 06-05-2025
Fecha de aceptación: 19-08-2025
DOI: 10.24875/ACM.25000099

Disponible en internet: 01-12-2025
Arch Cardiol Mex. 2026;96(1):48-61
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2025 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/>).

Introducción

La amiloidosis cardíaca (AC) por transtiretina (TTR) es una enfermedad sistémica progresiva que representa un desafío creciente en la práctica cardiológica, asociada a insuficiencia cardíaca y alta mortalidad si no se trata. Aunque el manejo debe ser integral, esta revisión se enfoca en la afectación cardíaca, dado su impacto pronóstico. Analizaremos tanto las terapias dirigidas a la TTR como el tratamiento actual de la insuficiencia cardíaca, incluyendo opciones farmacológicas y dispositivos, y abordaremos también el manejo de las arritmias y las valvulopatías asociadas, con el objetivo de brindar una visión práctica y actualizada para la toma de decisiones clínicas.

Tratamientos modificadores de la enfermedad

El enfoque terapéutico se ha orientado en la identificación de estrategias capaces de disminuir la concentración de TTR libre en plasma, con el objetivo de reducir la carga amiloide y frenar la progresión de la enfermedad. En la [figura 1](#) se muestran los principales sitios de acción terapéutica y en la [tabla 1](#) se resumen los tratamientos disponibles con sus principales resultados.

Edición genética para disminuir la producción de TTR

Las repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas asociadas a endonucleasas Cas9 (CRISPR-Cas9) permiten la edición genética¹, lo que representa una opción terapéutica prometedora para la amiloidosis por TTR hereditaria, al tratarse de una enfermedad monogénica. El NTLA-2001, ahora denominado nexiguran ziclumeran, fue evaluado en un estudio de fase I con 6 pacientes y logró una reducción de la TTR del 52% con la dosis baja y del 87% con la dosis alta². Posteriormente, el estudio se amplió a 36 pacientes (formas salvajes y hereditarias) con una única infusión intravenosa y seguimiento a 12 meses. No se observaron cambios significativos en el péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP), la troponina T ni la distancia de caminata (promedio: +5 m), aunque el 92% de los pacientes mantuvo o mejoró su clase funcional³. El ensayo de fase III MAGNITUDE (NCT06128629) aportará evidencia clave sobre su aplicación en la práctica clínica.

Trasplante hepático

Dado que más del 95% de la TTR se produce en el hígado, en 1990 se propuso el trasplante hepático como tratamiento para la amiloidosis hereditaria, especialmente en pacientes con la mutación Val30Met y compromiso neurológico⁴. Un informe internacional de 2015 sobre 125 trasplantes (mutaciones ATTRV30M y no V30M) mostró una supervivencia del 55.3% a 20 años. En ese estudio, el 17.1% de los recibió tuvo presentación cardíaca inicial y el 17.6% recibieron trasplante combinado de hígado y corazón⁵. La mutación Val30Met, la menor duración de la enfermedad y el mayor índice de masa corporal se asociaron con mejor pronóstico. Actualmente, el trasplante hepático se reserva para casos seleccionados y no se considera en formas salvajes, en las que la edad avanzada y la enfermedad establecida limitan su utilidad.

Silenciadores del ARN mensajero

Una alternativa al trasplante hepático para reducir de la producción de amiloide de TTR es el uso de moléculas que interfieren con la función del ARN mensajero mediante ARN de interferencia u oligonucleótidos antisentido, ya que estos favorecen la degradación del ARNm que codifica la TTR, evitando de esta forma la traducción a proteína ([Fig. 2](#)).

PATISIRÁN

El patisirán es un ARN de interferencia pequeña que se une al ARNm de la TTR, promoviendo su degradación. Se administra por infusión intravenosa cada 3 semanas y logra suprimir más del 95% de la TTR tanto hereditaria como salvaje.

El estudio APOLLO B aleatorizó 225 pacientes con amiloidosis por TTR hereditaria para recibir patisirán o placebo durante 18 meses, y el patisirán obtuvo mejoría en los síntomas neurológicos⁶. En los pacientes con compromiso cardíaco, el patisirán redujo el grosor miocárdico, mejoró el *strain* longitudinal, redujo el NT-proBNP y disminuyó los eventos cardíacos adversos⁷. En el estudio APOLLO B, con 360 pacientes con AC-TTR, a los 12 meses la reducción en la distancia de caminata fue menor y mejoró la calidad de vida medida por el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary* (KCCQ-OS) en el grupo tratado. Aunque no está aprobado para la AC-TTR, sí lo está para la neuropatía por amiloidosis familiar. El estudio APOLLO B continúa en fase de extensión.

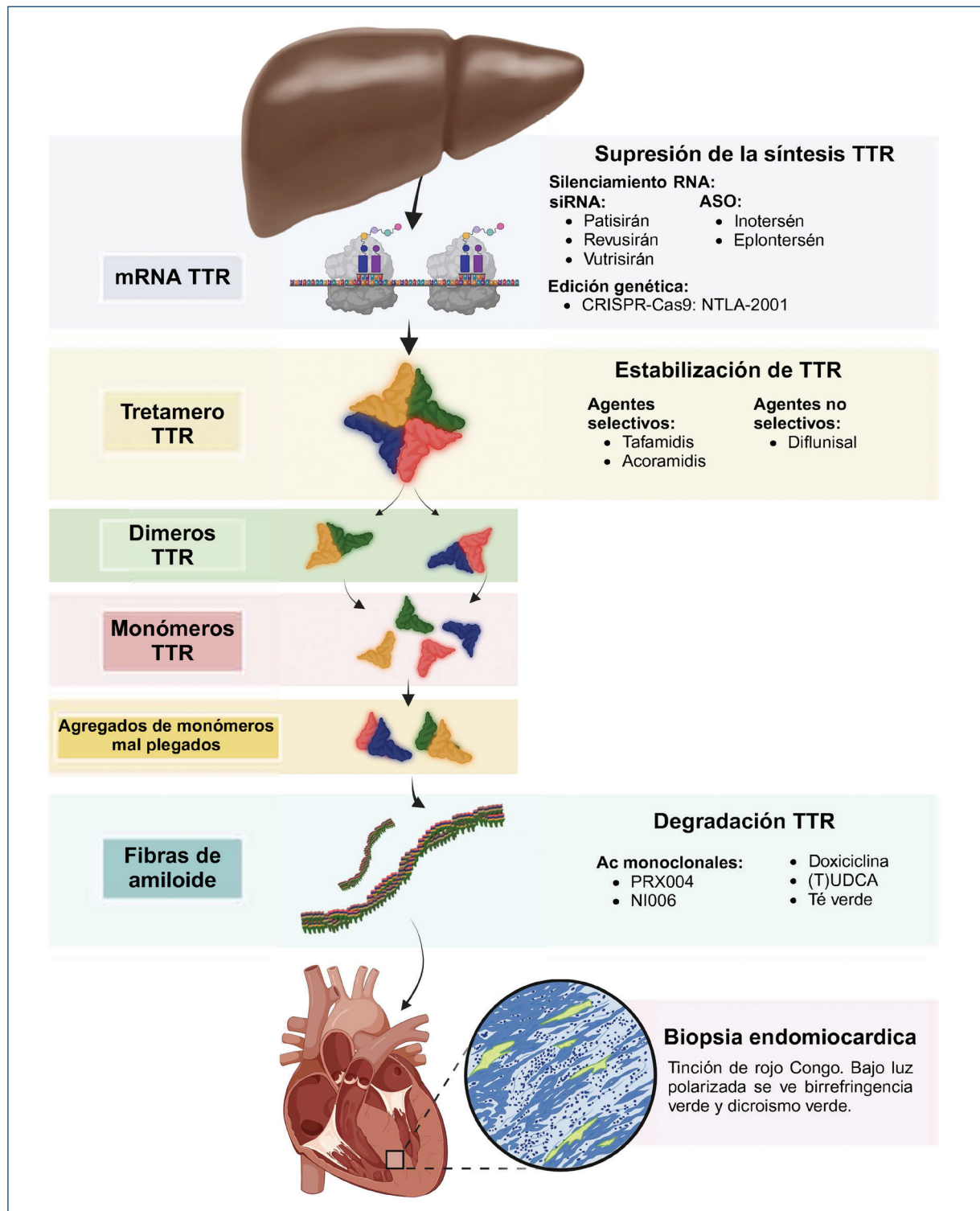


Figura 1. Sitios terapéuticos y tratamientos. Esquema general de las principales intervenciones terapéuticas en la amiloidosis cardíaca por transtiretina (TTR). En la parte superior se ilustra la supresión de la síntesis de TTR en el hígado mediante estrategias de silenciamiento de RNA (p. ej., patisirán, inotersén, eplontersén) o de edición genética (CRISPR-Cas9). En la sección intermedia se muestra la estabilización de la TTR mediante fármacos específicos (p. ej., tafamidis, diflunisal, acoramidis) que previenen la disociación del tetrámero en dímeros y monómeros propensos al mal plegamiento. Estos monómeros pueden agregarse y formar fibrillas amiloides, las cuales se depositan principalmente en el corazón. Finalmente, se incluyen estrategias de degradación de TTR o eliminación de fibrillas, y se destaca la confirmación diagnóstica mediante biopsia endomiocárdica teñida con rojo Congo. Ac: anticuerpos; ASO: oligonucleótidos antisentido.

Tabla 1. Tratamientos disponibles actualmente

Tratamiento	Dosis	Resultados
Silenciadores de ARNm Patisirán	300 µg/kg, vía intravenosa, cada 3 semanas Dosis máxima: 30 mg	Mejoría de calidad de vida a 12 meses
Inotersén	284 mg, vía subcutánea, semanal	Mejoría de la neuropatía en términos de progresión. Reducción de la masa ventricular como resultado indirecto de beneficio cardíaco
Vutrisirán	25 mg, vía subcutánea, cada 3 meses	Reducción de las muertes por cualquier causa y de los eventos cardiovasculares recurrentes.
Eplontersén	45 mg, vía subcutánea, mensual	Mejoría de calidad de vida y de prueba de caminata Estudios en curso
Estabilizadores de la TTR Tafamidis	61 mg/día, vía oral	Reducción de hospitalizaciones y mortalidad total en estudios aleatorizados. Mejoría de calidad de vida y de prueba de caminata
Acoramidis	800 mg c/12 h, vía oral	Mejoría en desenlace jerárquico de muerte, hospitalizaciones por causa cardiovascular, NT-proBNP y caminata de 6 minutos
Diflunisal	250 mg c/12 h, vía oral	Disminución de la progresión del déficit neurológico y preservación de la calidad de vida. Aprobado por la FDA
Té verde	1200 mg/día, cápsulas, vía oral	Disminución del 6% de la masa ventricular en estudios iniciales
Aumento de la depuración Doxiciclina	100 mg c/12 h, vía oral	Solo se cuenta con resultados de estudios de fase II que mostraron estabilidad de la enfermedad en el tiempo
Ácido tauroursodesoxicólico	250 mg c/8 h, vía oral	Solo se cuenta con resultados de estudios de fase II que mostraron estabilidad de la enfermedad en el tiempo
ALXN2220	Infusión intravenosa cada 4 semanas	Estudio en fase III en desarrollo

FDA: Food and Drug Administration; NT-proBNP: péptido natriurético cerebral N-terminal; TTR: transtiretina.

VUTRISIRÁN

El vutrisirán es un ARN de interferencia pequeña similar al patisirán, aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) para la AC-TTR, que se administra subcutáneamente cada 3 meses. En el estudio Helios B mostró una reducción significativa en mortalidad y hospitalizaciones por causa cardiovascular (*hazard ratio* [HR]: 0.72; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.56-0.93; $p = 0.01$) y preservó la capacidad funcional y la calidad de vida (menor declive en la caminata de 6 minutos y en el KCCQ-OS)⁸. Los eventos adversos graves fueron comparables a los ocurridos con placebo. El beneficio se observó tanto en pacientes con tafamidis como sin él.

No está claro si el vutrisirán o el tafamidis es mejor para iniciar el tratamiento, ya que los estudios no permiten comparaciones directas. En el estudio HELIOS-B, la combinación de terapias dirigidas a la TTR no mostró beneficio adicional en la supervivencia en comparación con la monoterapia⁸.

INOTERSÉN

El inotersén es un oligonucleótido antisentido que favorece la degradación del ARNm de la TTR. Su eficacia en la neuropatía por amiloidosis se demostró en el estudio NEURO-TTR, con mejoría neurológica y de calidad de vida a las 66 semanas⁹. En la AC-TTR, un estudio con 33 pacientes mostró a 2 años una reducción del 8.4% en la masa ventricular izquierda por resonancia magnética y una mejoría en la caminata de 6 minutos; a 3 años, la masa disminuyó un 11.4% y la distancia aumentó 16.2 m. Los eventos adversos graves incluyen glomerulonefritis y trombocitopenia, requiriendo monitoreo frecuente.

EPLONTERSÉN

El eplontersén es un oligonucleótido antisentido de segunda generación similar al inotersén, conjugado con N-acetilgalactosamina para mejorar la captación hepática. En fase I fue 30 veces más potente, requiriendo dosis 8 veces menores en comparación

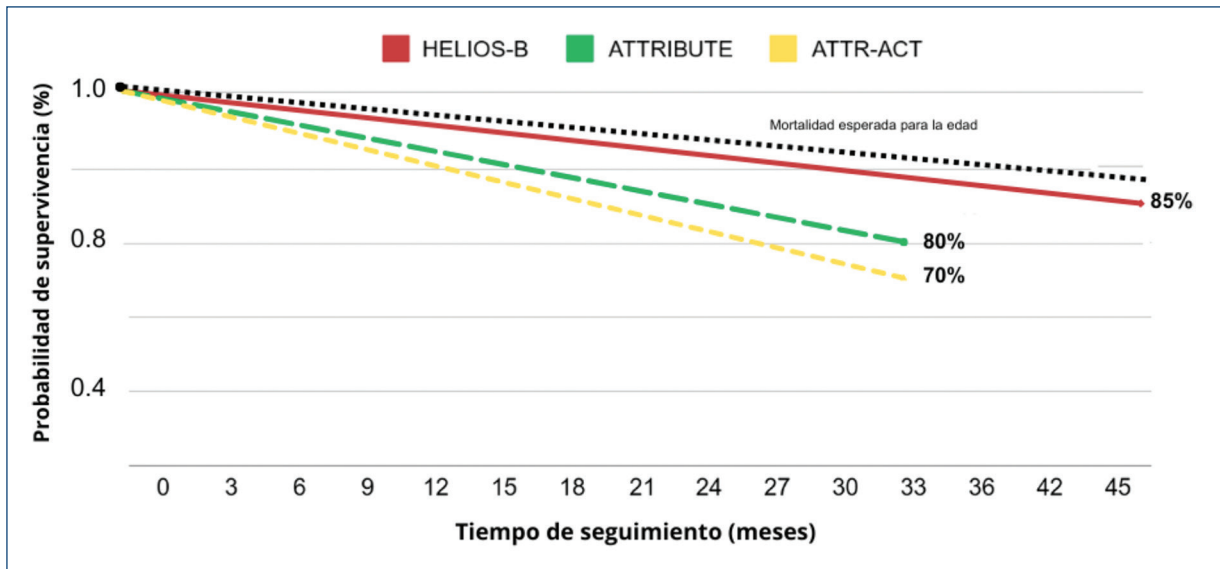


Figura 2. Comparación de la supervivencia en las ramas de tratamiento de los estudios HELIOS-B (vutrisirán), ATTRIBUTE (acoramidis) y ATTR-ACT (tafamidis).

con el fármaco original¹⁰. En el ensayo NEURO-TTRansform se observó reducción de la TTR sérica en un 81.7%, con menor deterioro neurológico y mejor calidad de vida, y con pocos efectos adversos¹¹.

El estudio CARDIO-TTRansform está evaluando su eficacia en cuanto a mortalidad y eventos cardiovasculares en pacientes con AC-TTR (NCT04136171).

Estabilizadores de la TTR

La desestabilización del tetrámero de TTR es el primer paso para la generación final de monómeros y su conversión en fibrillas amiloides. Por ello, lograr la estabilización es una estrategia terapéutica clave que puede abordarse mediante diversas opciones.

TÉ VERDE

Los modelos de laboratorio han demostrado que el epigallocatequina-3-galato, un extracto del té verde, puede prevenir el mal plegamiento y los depósitos de TTR¹². La mayoría de los estudios que evaluaron este tratamiento contaban con una muestra muy pequeña. Uno de ellos demostró una disminución de la masa del ventrículo izquierdo del 6% con el consumo diario de 1200 mg de extracto de té verde en cápsulas¹³. Sin embargo, no se han encontrado beneficios en la mortalidad de los pacientes con este tratamiento¹⁴.

DIFLUNISAL

El diflunisal es un antiinflamatorio no esteroideo con efecto estabilizador sobre la TTR. En un ensayo aleatorizado con 130 pacientes con polineuropatía por amiloidosis hereditaria, 250 mg dos veces al día redujeron la progresión neurológica y preservaron la calidad de vida¹⁵. Aunque estos resultados respaldan su utilidad en la amiloidosis por TTR, no existen estudios de fase III en AC y su evidencia se basa en estudios retrospectivos y series de casos¹⁶. En un análisis realizado en 120 pacientes con amiloidosis cardíaca (AC), 29 recibieron estabilizadores de TTR (13 con diflunisal y 16 con tafamidis). Se observó una reducción del 65% en el riesgo combinado de muerte o trasplante, con un beneficio más significativo en los pacientes tratados con tafamidis¹⁷. Debido a la falta de estudios robustos y la posibilidad de efectos adversos, su uso requiere monitoreo estrecho y no está aprobado por la mayoría de las agencias reguladoras internacionales.

TAFAMIDIS

El tafamidis es un estabilizador selectivo de la TTR que previene su desintegración en monómeros, evitando así el mal plegamiento y el depósito amiloide. Es el único fármaco aprobado por la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento de la

AC-TTR. En el ensayo de registro ATTR-ACT, el tafamidis (80 o 20 mg diarios) redujo significativamente la mortalidad (30%) y las hospitalizaciones por causas cardiovasculares (32%) en comparación con placebo, entre los 6 y 30 meses de seguimiento¹⁸. Además, mejoró la capacidad funcional (prueba de caminata de 6 minutos) y la calidad de vida evaluada mediante el KCCQ-OS, con una tolerancia comparable al placebo. El efecto terapéutico fue más pronunciado en pacientes en clase funcional I-II de la New York Heart Association (NYHA) y en aquellos que iniciaron tratamiento en etapas precoces. La formulación de tafamidis meglumida de 61 mg (bioequivalente a 80 mg) permite una administración más conveniente en un solo comprimido diario. El tafamidis se ha convertido en el tratamiento de referencia para pacientes con AC-TTR, especialmente en formas no mutadas (salvaje), y ha modificado el pronóstico de una enfermedad históricamente considerada irreversible.

ACORAMIDIS

El acoramidis es un estabilizador selectivo de la TTR que imita la mutación protectora T119M¹⁹. En el ensayo de fase III ATTRIBUTE-CM, 632 pacientes con AC-TTR recibieron acoramidis 800 mg dos veces al día o placebo durante 30 meses. El análisis jerárquico del objetivo primario (mortalidad, hospitalización por causa cardiovascular, NT-proBNP y prueba de caminata de 6 minutos) fue significativo (proporción de victoria 1.8; IC 95%: 1.4-2.2; $p < 0.0001$). Aunque la reducción de la mortalidad total no alcanzó significación estadística, se observó una reducción absoluta del 6.4% y relativa del 25%, además de una disminución del 30% en la mortalidad por causa cardiovascular y de un 50% en las hospitalizaciones. También preservó el NT-proBNP, la caminata de 6 minutos (+39.6 m) y la calidad de vida (KCCQ-OS: +9.9 puntos). El fármaco fue bien tolerado, con eventos adversos comparables a los del placebo. La comparación directa con el tafamidis se ve limitada por diferencias en la población y el uso concomitante de tafamidis en algunos participantes.

Aumento de la depuración de amiloide

DOXICICLINA Y ÁCIDO TAUROURSODESOXICÓLICO

Hasta ahora, los tratamientos descritos apuntan a disminuir la producción de TTR o a estabilizar el tetrámeto. Obici et al.²⁰ realizaron un estudio de fase II

abierto que evaluó la eficacia, la tolerabilidad, la seguridad y la farmacocinética de la doxiciclina (100 mg dos veces al día) junto con ácido tauroursodesoxicólico (250 mg tres veces al día) durante 12 meses en pacientes con amiloidosis por TTR. Los resultados mostraron que no hubo progresión del compromiso miocárdico y la neuropatía se mantuvo estable.

En otro estudio de fase II realizado con 28 pacientes bajo las mismas dosis, solo el 36% logró completar el tratamiento; las principales razones de abandono fueron falta de respuesta al tratamiento, efectos adversos y retiro del consentimiento o muerte²¹.

ANTICUERPOS MONOCLONALES

En la actualidad se encuentra en evaluación la molécula ALXN2220, un anticuerpo monoclonal recombinante humano IgG1 que se une selectivamente a la fibrilla de amiloide, tanto de las variantes salvajes como de la hereditaria, induciendo la fagocitosis mediada por el anticuerpo²². Un estudio de fase I/II aleatorizó a 40 pacientes con amiloidosis por TTR e insuficiencia cardíaca en una proporción 2:1 para recibir N1006 por vía intravenosa en dosis ascendentes de 0.3 a 60 mg/kg o placebo, cada 4 semanas, durante 4 meses. No se reportaron eventos adversos graves y se observó una aparente reducción de la carga de amiloide mediante resonancia magnética cardíaca y centellograma²³. Considerando estos resultados, se diseñó un estudio de fase III que planea aleatorizar 1000 pacientes con AC-TTR para recibir en relación 2:1 el anticuerpo o placebo. Esta terapia resulta prometedora, ya que podría atacar directamente la causa de la enfermedad y revertir su progresión.

Manejo de la insuficiencia cardíaca

La fisiopatología restrictiva de la cardiopatía por amiloidosis, junto con la disminución del volumen sistólico, dificultan el mantenimiento de un balance hídrico adecuado²⁴. El tratamiento sintomático se basa en diuréticos de asa y antagonistas de la aldosterona, asociados a restricción hidrosalina²⁵.

Actualmente no existe evidencia que respalde el uso de fármacos recomendados para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida en pacientes con amiloidosis. En la [figura 3](#) se resumen los tratamientos disponibles y su impacto fisiopatológico en este contexto.

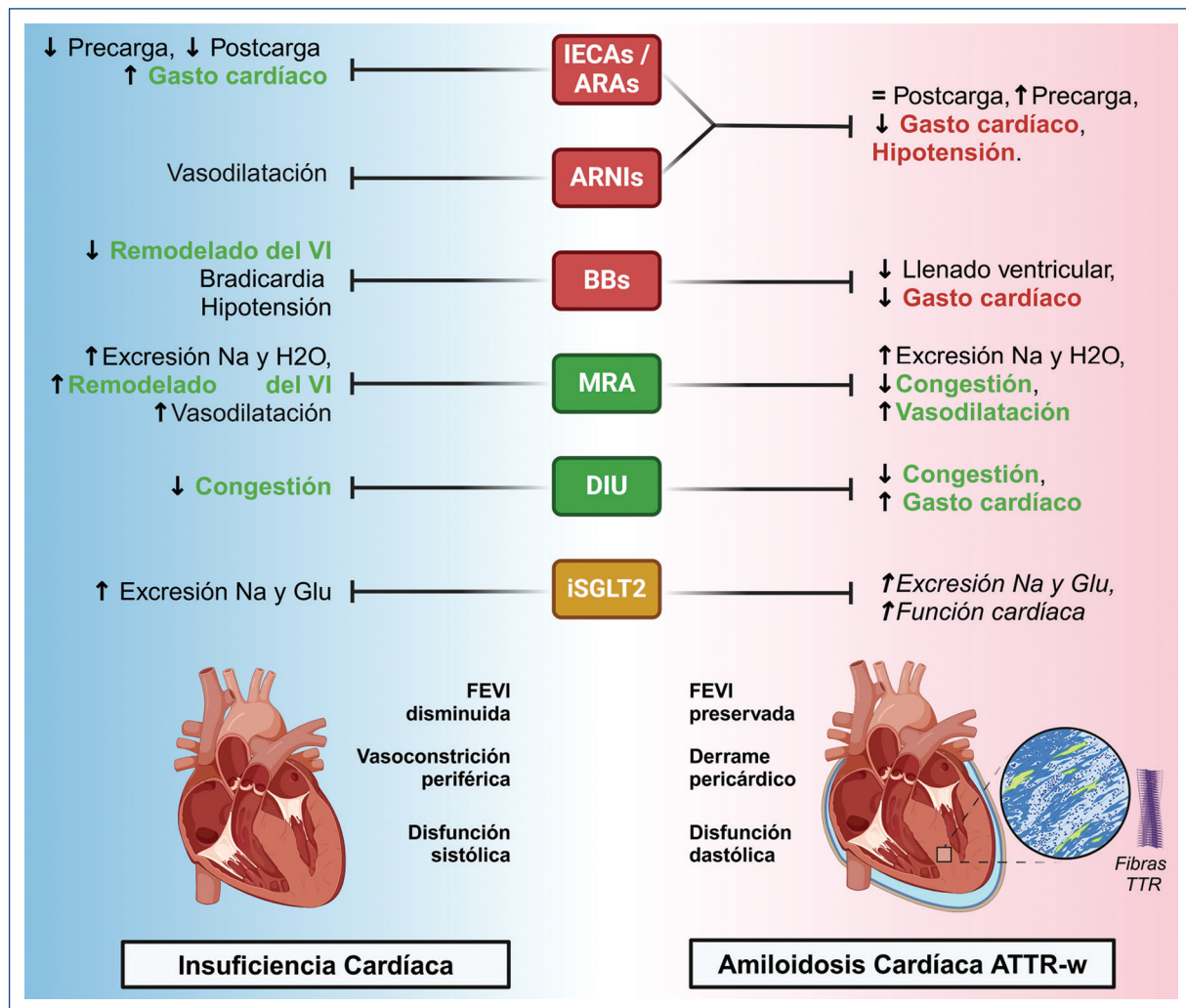


Figura 3. Comparación de los efectos de los principales grupos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (izquierda) frente a la amiloidosis cardíaca por transtiretina salvaje (derecha). ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ARNI: inhibidores del receptor de la angiotensina-nepilisina; BB: betabloqueantes; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DIU: diuréticos; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2; MRA: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; TTR: transtiretina; VI: ventrículo izquierdo.

Tratamiento modulador

BETABLOQUEANTES

En la amiloidosis cardíaca (AC), el uso de betabloqueantes puede resultar problemático, ya que el gasto cardíaco depende en gran medida de la frecuencia cardíaca. Esto puede llevar a hipotensión, trastornos de la conducción, fatiga y síncope²⁶.

La evidencia sobre su beneficio es contradictoria. El estudio de Cheng et al.²⁷, que siguió una cohorte de 309 pacientes durante más de 20 años, no encontró beneficios y sugirió un posible efecto negativo en aquellos

pacientes que los recibían de forma crónica. En contraste, un análisis retrospectivo de 2731 pacientes con AC-TTR evaluados entre 2000 y 2022 en el National Amyloidosis Centre mostró que el uso de dosis bajas se asoció con una reducción del 59% en la mortalidad en pacientes con fracción de eyección $\leq 40\%$, en comparación con no recibirlos o usarlos en dosis altas. No se observó beneficio en pacientes con fracción de eyección $> 40\%$ ²⁸.

Dado el carácter observacional de estos estudios, se requieren ensayos clínicos aleatorizados para establecer con mayor certeza su papel en el manejo de la AC-TTR.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO Y GLUCOSA TIPO 2

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2) se han convertido en una herramienta central en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida y preservada²⁹. Sin embargo, en la amiloidosis por TTR la evidencia proviene exclusivamente de estudios observacionales no aleatorizados, lo que limita establecer una indicación clara.

En un estudio retrospectivo, los pacientes tratados con tafamidis y dapagliflozina mostraron una reducción significativa del NT-proBNP en comparación con los que no recibieron iSGLT2, sin diferencias en cuanto a eventos clínicos³⁰. Un análisis multicéntrico incluyó 260 pacientes con AC-TTR tratados con iSGLT2 y 2096 sin tratamiento, y tras el emparejamiento por puntaje de propensión (n = 220 por grupo) se observó una reducción del 43% en la mortalidad, con una baja tasa de discontinuación (4.5%). Los fármacos más utilizados fueron dapagliflozina (67.3%) y empagliflozina (32.3%)³⁰.

Aunque los resultados son alentadores, se requieren estudios aleatorizados para confirmar su beneficio en estos pacientes.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE MINERALOCORTICOIDES

Los resultados de los estudios que han evaluado los antagonistas de la aldosterona han obtenido resultados contradictorios. En el estudio de Cheng et al.²⁷ no se encontró evidencia de beneficio con su uso. En contraste, en el estudio de Ioannou et al.²⁸ se analizaron 925 pacientes, de los cuales el 39% recibió antagonistas del receptor de mineralocorticoides (el 47.5% en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] $\leq 40\%$) en el momento del diagnóstico. Los pacientes tratados con antagonistas del receptor de mineralocorticoides presentaban una mayor prevalencia de diabetes *mellitus*, fibrilación auricular y un fenotipo cardíaco más grave, con peor capacidad funcional evidenciada según la clasificación de la NYHA y la prueba de caminata de 6 minutos. Además, mostraban niveles más elevados y una menor tasa de filtración glomerular. Tras ajustar por puntaje de propensión, el tratamiento con antagonistas del receptor de mineralocorticoides se asoció con una reducción del 23% en el riesgo de mortalidad (HR: 0.77; IC 95%: 0.66-0.89; p < 0.001)²⁸.

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA, ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II E INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA-NEPRILISINA

Un estudio italiano que incluyó a 99 pacientes con AC (el 67% por TTR) no halló diferencias en eventos adversos ni hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) e inhibidores del receptor de la angiotensina-neprilisinina (ARNI)³¹. En el estudio de Cheng et al.²⁷ se observó una tendencia hacia una menor mortalidad en los pacientes con FEVI < 50% o con alto riesgo según el tipo de TTR, aunque sin significación estadística y con limitaciones metodológicas. Ioannou et al.²⁸ evaluaron 1782 pacientes emparejados por puntaje de propensión (891 tratados y 891 sin tratamiento) y no encontraron diferencias en mortalidad (HR: 1.09; IC 95%: 0.93-1.26; p = 0.283). En un subanálisis según la FEVI tampoco se observaron beneficios en el grupo con FEVI $\leq 40\%$ (n = 368) ni en el grupo con FEVI > 40% (n = 1390)²⁸.

La figura 4 muestra las curvas de supervivencia en ambos subgrupos según el uso de IECA, ARA-II, antagonistas del receptor de mineralocorticoides o betabloqueantes. En conjunto, la evidencia disponible no respalda de forma concluyente el beneficio de los IECA, los ARA-II ni los ARNI en los pacientes con AC, por lo que su uso debe individualizarse y ser evaluado con cautela, especialmente en ausencia de estudios aleatorizados.

DIGOXINA

Los pacientes con amiloidosis pueden ser especialmente sensibles a la digoxina, ya que las fibras de amiloide pueden unirse al fármaco, elevando su concentración miocárdica y aumentando el riesgo de arritmias²⁵.

En un estudio retrospectivo realizado por Donnelly et al.³², 69 pacientes (42 con ATTR y 27 con cadenas livianas) fueron tratados con digoxina durante una mediana de 6 meses. Las indicaciones fueron control de la frecuencia (64%) y tratamiento de la insuficiencia cardíaca sintomática (36%). Se reportaron posibles eventos adversos en el 12%, sin muertes atribuidas directamente al fármaco, aunque 11 pacientes fallecieron durante el tratamiento, principalmente por progresión de la enfermedad²⁵. En conclusión, la digoxina

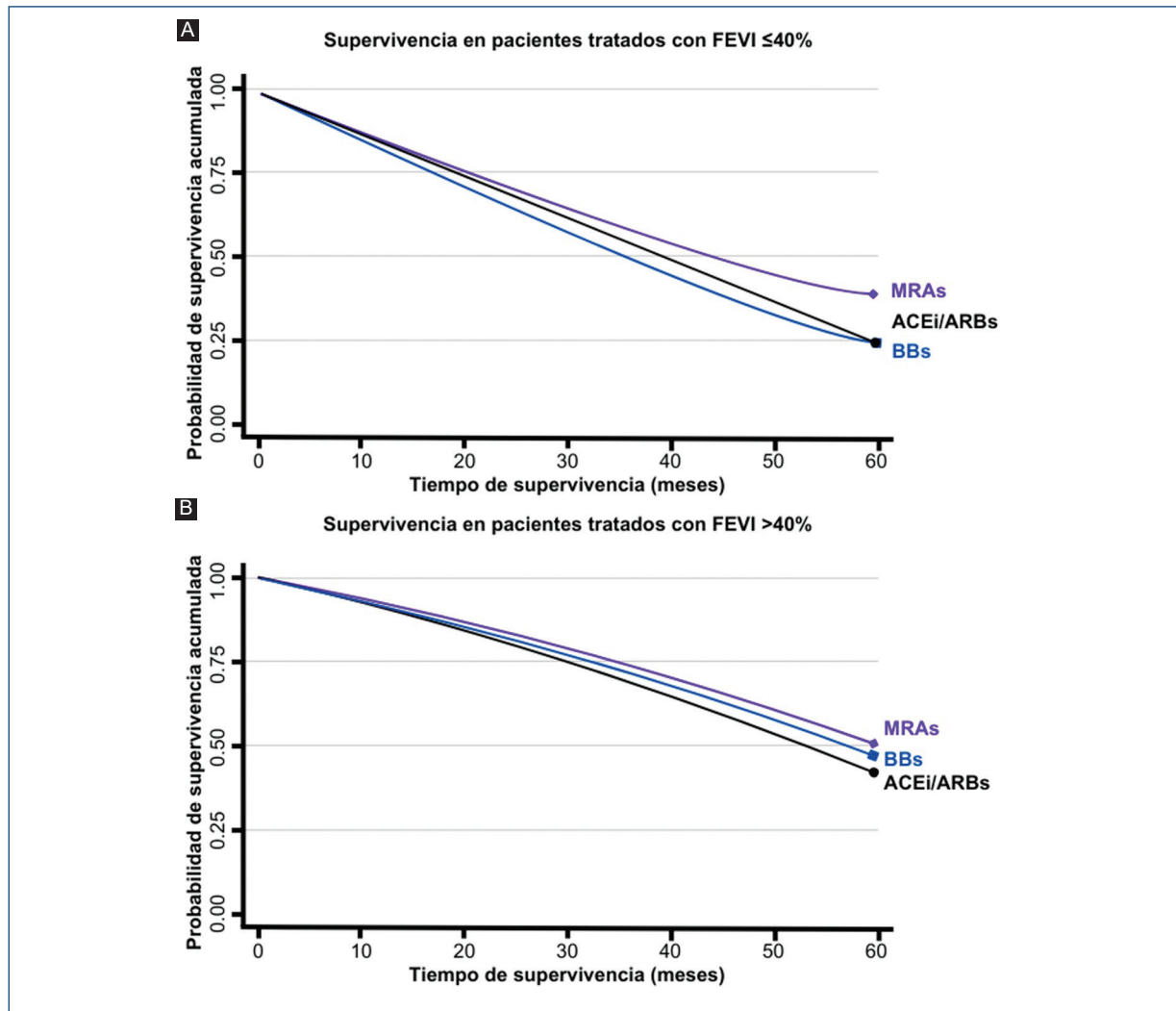


Figura 4. Comparación del efecto en la supervivencia de los tratamientos para la insuficiencia cardíaca en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$ (A) y FEVI $> 40\%$ (B). ACEi: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; ARB: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BB: betabloqueantes; MRA: antagonistas del receptor de mineralocorticoides.

puede considerarse en casos seleccionados, siempre con indicación precisa y monitoreo estrecho.

Terapias eléctricas: resincronización cardíaca

La indicación de terapia de resincronización en pacientes con AC tiene poca evidencia. Estos pacientes rara vez presentan bloqueo de rama izquierda y suelen tener menor disincronía mecánica, lo que disminuye la probabilidad de respuesta. En un estudio multicéntrico retrospectivo, únicamente el 36% de los pacientes con amiloidosis presentó respuesta a la terapia, en comparación con el 70% de aquellos con

miocardiopatía dilatada, con peores resultados clínicos³³. En los pacientes que requieren marcapasos ventricular permanente, la estimulación biventricular parece superior a la convencional derecha, aunque la experiencia con la estimulación de rama izquierda es limitada por la dificultad anatómica de tener que atravesar el septum interventricular.

Trasplante cardíaco

Gracias a los avances en el manejo de la amiloidosis, el trasplante cardíaco se ha convertido en una opción viable en casos de insuficiencia cardíaca avanzada³⁴. No obstante, la indicación es compleja por la posible

afectación extracardíaca, la edad avanzada de muchos pacientes y la incertidumbre respecto al mejor tratamiento para prevenir la recurrencia de la enfermedad tras la cirugía³⁵. Aunque no se cuenta con recomendaciones claras, la indicación de trasplante deberá individualizarse en cada contexto.

Inotrópicos

En una serie de 25 pacientes con amiloidosis e insuficiencia cardíaca descompensada se utilizó levosimendán y fue bien tolerado, pero su impacto pronóstico parece limitado, ya que un 8% fallecieron durante la hospitalización inicial y un 26% en los 5 meses de seguimiento. Además, existen dudas sobre la eficacia del levosimendán en un miocardio con gran depósito de amiloide, por lo que su beneficio a largo plazo es incierto³¹.

En la **tabla 2** se resumen los tratamientos para el manejo de la insuficiencia cardíaca y las recomendaciones de uso.

Manejo de las arritmias

Las arritmias son frecuentes en la AC y tienen un impacto importante en el pronóstico y en la toma de decisiones terapéuticas, tanto por la infiltración amiloide como por las alteraciones eléctrica y estructural asociadas.

Manejo de la fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más común, con una prevalencia cercana al 44% en la amiloidosis por TTR frente al 2-4% en la población general. La infiltración amiloide favorece la remodelación eléctrica y mecánica, y aumenta el riesgo de tromboembolia y de descompensación de la insuficiencia cardíaca.

IMPORTANCIA DEL CONTROL DE RITMO

Dado que el gasto cardíaco de estos pacientes depende de la frecuencia cardíaca, los consensos recomiendan preservar el ritmo sinusal³⁶. Sin embargo, un estudio retrospectivo no encontró diferencias en cuanto a mortalidad entre las estrategias de control del ritmo y control de la frecuencia³⁷. Otro trabajo con 84 pacientes mostró que el control del ritmo es bien tolerado y que el control de la frecuencia debió abandonarse en el 80% de los casos³⁸. En la práctica clínica es frecuente observar deterioro hemodinámico al

perder la contracción auricular, lo que refuerza la prioridad del control del ritmo.

ABLACIÓN DE FA

Los datos proceden de estudios observacionales. En un estudio retrospectivo de 72 pacientes, 24 de ellos sometidos a ablación presentaron menos hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca o arritmias (18% frente al 72%) y el 42% se mantuvo libre de arritmias durante 39 meses; el beneficio fue mayor cuando la ablación se realizó en fases tempranas de la enfermedad³⁹. Otro estudio de la Mayo Clinic en 26 pacientes sometidos a ablación por FA, aleteo o taquicardia auricular describió mejoría sintomática⁴⁰.

CONTROL DE LA FRECUENCIA EN LA FA PERMANENTE

En la FA permanente, el control estricto de la frecuencia es menos relevante y muchos fármacos bradycardizantes pueden causar efectos adversos; por ello, suele adoptarse una actitud permisiva. Si se necesita reducir la frecuencia, se utilizan betabloqueantes a dosis bajas.

ANTICOAGULACIÓN EN LA FA

El riesgo trombótico es elevado incluso en ritmo sinusal⁴¹ y aumenta con la FA. La anticoagulación podría considerarse también en presencia de disfunción mecánica aunque el ritmo sea sinusal⁴². En una cohorte de pacientes con AC-TTR y FA no se observó correlación entre la puntuación CHA₂DS₂VASc y la presencia de trombo auricular, por lo que se recomienda anticoagular a todos los pacientes con amiloidosis y FA independientemente de dicha puntuación^{39,43}. Aunque esta población estuvo poco representada en los ensayos de registro que compararon los antagonistas de la vitamina K y los anticoagulantes orales directos, no existen razones para no utilizar estos últimos en la práctica clínica. Se aconseja realizar una evaluación previa con ecocardiograma transesofágico o tomografía computarizada antes de la cardioversión, aunque esto no parece influir en la recurrencia de la arritmia^{44,45}.

ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFÁGICO PREVIO A LA CARDIOVERSIÓN

Un análisis comparativo entre 58 pacientes con AC y 114 controles sometidos a cardioversión eléctrica

Tabla 2. Manejo de la insuficiencia cardíaca

Tipo de tratamiento	Recomendación
Diuréticos de asa	Manejo sintomático de los signos de congestión Beneficios de descongestión intensa en estudios observacionales
Betabloqueantes	Dosis bajas podrían asociarse a reducción en la mortalidad en pacientes con FEVI < 40%; sin beneficio en FEVI > 40% en estudios observacionales Potencial uso en arritmias de difícil manejo
iSGLT2	Estudios observacionales mostraron reducción en la mortalidad con impacto en reducción de hospitalizaciones y mejora de calidad de vida
Antagonistas de la aldosterona	Estudios mixtos: Cheng et al. ²⁷ no demostraron beneficios, pero Ioannou et al. ²⁸ observaron reducción del riesgo de mortalidad, especialmente en pacientes con FEVI ≤ 40% Como diuréticos podrían ser benéficos para el control del potasio al combinarlos con diuréticos de asa
IECA, ARA-II y ARNI	Sin evidencia consistente que demuestre su beneficio independientemente de la función ventricular Son una opción en los pacientes con hipertensión arterial
Digoxina	Alta sensibilidad miocárdica en amiloidosis Elevada toxicidad No utilizar para falla cardíaca Usar solo para control de la frecuencia en fibrilación auricular cuando no existe otra alternativa
Resincronización cardíaca	La resincronización es poco efectiva en pacientes con amiloidosis La estimulación biventricular puede ser beneficiosa en aquellos pacientes con necesidad de estimulación ventricular permanente
Trasplante cardíaco	Considerado para pacientes seleccionados con escasa afectación periférica
Inotrópicos	Una serie de casos mostró que el levosimendán fue bien tolerado, pero con impacto pronóstico limitado Mortalidad hospitalaria del 8% y a los 5 meses del 26%

ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ARNI: inhibidores del receptor de la angiotensina-neprilisina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2.

mostró que la presencia de trombo en la orejuela izquierda era 10 veces más frecuente en los pacientes con AC (28%)⁴⁴; esta prevalencia supera el 5-15% descrito en la FA de la población general⁴⁵. No se encontraron diferencias en la recurrencia de la arritmia entre ambos grupos⁴⁴.

Arritmias ventriculares

En un estudio prospectivo alemán con 72 pacientes, la mayoría presentó extrasístoles ventriculares y el 44% tuvo algún episodio de taquicardia ventricular no sostenida. La presencia de arritmias ventriculares se asoció con menor fracción de eyección, mayor hipertrofia y mayor volumen telesistólico⁴⁶. En una serie de 130 pacientes del centro de Emory, el 53% presentó taquicardia ventricular no sostenida; 32 recibieron un desfibrilador en prevención primaria y, tras un seguimiento de 2.6 años, el 28% recibió terapia del dispositivo, sin observarse diferencias en la supervivencia entre quienes tenían o no desfibrilador⁴⁷.

Trastornos de la conducción

La infiltración amiloide favorece el desarrollo de bloqueos de conducción y bradiarritmias. En una serie de 262 pacientes con amiloidosis hereditaria y neuropatía, 100 recibieron un marcapasos de manera profiláctica; tras un seguimiento de 45 meses, el 25% presentó bloqueo auriculoventricular de alto grado⁴⁸. La presencia de alteraciones de la conducción se asocia a mayor carga de enfermedad y a menor supervivencia, y su progresión puede reflejar la evolución natural de la amiloidosis. La decisión de implantar un marcapasos debe individualizarse, considerando el estadio de la enfermedad, la disponibilidad de tratamientos específicos y la calidad de vida.

Indicación de cardiodesfibrilador implantable

La utilidad del cardiodesfibrilador implantable (CDI) en prevención primaria sigue siendo incierta. En un estudio con 19 pacientes con amiloidosis sometidos a

implante de CDI no se observaron diferencias de supervivencia respecto a los controles emparejados⁴⁹. Otro estudio en 91 pacientes tampoco demostró beneficio en cuanto a mortalidad entre quienes recibieron CDI en prevención primaria o secundaria y aquellos sin CDI⁵⁰, por lo que la indicación en prevención primaria continúa siendo dudosa⁵¹. No existen estudios específicos sobre prevención secundaria, de modo que la decisión debe basarse en una evaluación individual del riesgo de muerte súbita frente al avance de la enfermedad. El centro de amiloidosis de Stanford propone considerar el CDI en pacientes con clase funcional < IV y esperanza de vida > 1 año que presenten síncope no aclarado o taquicardia ventricular documentada en un Holter⁵².

Manejo de las valvulopatías

ESTENOSIS AÓRTICA

No está claro si la coexistencia de AC y estenosis aórtica obedece a una relación causal o a la coincidencia de ambas patologías⁵³. El estrés oxidativo, la inflamación y el remodelado de la matriz extracelular parecen contribuir tanto a la amiloidogénesis como a la progresión de la estenosis⁵⁴. La prevalencia de amiloidosis en la estenosis aórtica grave oscila entre el 4 y el 16%, alcanzando cifras más altas en los pacientes sometidos a reemplazo valvular percutáneo⁵⁵. En presencia de estenosis aórtica debe valorarse la posibilidad de amiloidosis, sobre todo si en el electrocardiograma se observan voltajes bajos para la masa ventricular, patrón de pseudoinfarto o trastornos de la conducción⁵⁶; en la ecocardiografía es típico el patrón de bajo flujo y bajo gradiente⁵⁷.

Diversos estudios observacionales señalan que el reemplazo valvular percutáneo se asocia a menor mortalidad y a menores costes que la cirugía convencional. Un análisis retrospectivo con ajuste por puntaje de propensión mostró menor mortalidad hospitalaria y menos costos con el abordaje percutáneo⁵⁸. Un metaanálisis de pacientes con estenosis aórtica grave y amiloidosis mostró que el implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI) reduce de manera significativa la mortalidad frente al tratamiento médico; los resultados en términos de mortalidad, hospitalización y necesidad de marcadores son comparables a los del TAVI en pacientes sin amiloidosis, aunque se observa una tendencia a más eventos en quienes presentan ambas afecciones⁵⁹.

INSUFICIENCIA MITRAL

En la AC es frecuente la insuficiencia mitral leve o moderada⁶⁰, mientras que la insuficiencia grave es infrecuente⁶¹. La cirugía conlleva un elevado riesgo perioperatorio, por lo que el tratamiento invasivo es aún experimental y, en casos seleccionados, podrían considerarse opciones percutáneas.

INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

La evidencia sobre la insuficiencia tricuspídea es limitada. En un estudio de 283 pacientes (el 61% con AC-TTR y el 39 % con amiloidosis AL), la presencia de insuficiencia tricuspídea moderada o grave se asoció con un incremento del 89% en el riesgo de mortalidad⁶². Por ahora, el tratamiento percutáneo carece de evidencia suficiente para recomendarlo de manera sistemática.

Conclusiones

La AC-TTR es un reto clínico creciente, pero los avances terapéuticos ofrecen herramientas eficaces para modificar su curso natural. El uso racional de terapias dirigidas a la estabilización, el silenciamiento o la eliminación de TTR, así como el manejo adecuado de la insuficiencia cardíaca y las arritmias, deben integrarse en un enfoque multidisciplinario personalizado. La detección precoz y el inicio temprano del tratamiento se asocian a mejores resultados. Los estudios en curso permitirán definir cuál es la mejor estrategia terapéutica para cada paciente. La implementación progresiva de medicina de precisión en esta enfermedad es el siguiente paso en su abordaje clínico.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

J.P. Costabel ha recibido honorarios de Pfizer y AstraZeneca por conferencias médicas. J.D. López ha participado en consejos asesores y conferencias para Pfizer, Sanofi, Takeda y PTC Therapeutics, y ha recibido subvenciones de investigación de Pfizer y una beca de estudio de Sanofi. F. Fernández ha participado en actividades con Pfizer, Alnylam, Bristol, AstraZeneca y Alexion. E.A. Berrios-Bárcenas ha participado en

actividades con Pfizer, PTC Therapeutics, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Sanofi, Takeda, Servier, Novo Nordisk, Lilly, Novartis y Viartis. El resto de los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

Consideraciones éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad, consentimiento informado y aprobación ética. El estudio no involucra datos personales, historias clínicas ni muestras biológicas humanas, por lo que no requiere aprobación ética. No se aplican las guías SAGER.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial. Los autores declaran que no se utilizó algún tipo de inteligencia artificial generativa para la redacción ni la creación de contenido de este manuscrito.

Referencias

- Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*. 2014;157:1262-78.
- Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland M, et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021;385:493-502.
- Fontana M, Solomon SD, Kachadourian J, Walsh L, Rocha R, Lebowitz D, et al. CRISPR-Cas9 gene editing with nexiguran ziclumaran for ATTR cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024;391:2231-41.
- Suhr OB, Herlenius G, Friman S, Ericzon BG. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Liver Transpl*. 2000;6:263-76.
- Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Rodrigues Pena J, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? *Transplantation*. 2015;99:1847-54.
- Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.
- Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation*. 2019;139:431-43.
- Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman GB, et al. Vutrisiran in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2025;392:33-44.
- Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22-31.
- Coelho T, Ando Y, Benson MD, Berk JL, Waddington-Cruz M, Dyck PJ, et al. Design and rationale of the global phase 3 NEURO-TTRtransfom study of antisense oligonucleotide AKCEA-TTR-LRx (ION-682884-CS3) in hereditary transthyretin-mediated amyloid polyneuropathy. *Neurol Ther*. 2021;10:375-89.
- Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, Chao CC, Parman Y, Cavalcante França Jr M, et al. Eplonersen for hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *JAMA*. 2023;330:1448-58.
- Ferreira N, Saraiva M, Almeida MR. Epigallocatechin-3-gallate as a potential therapeutic drug for TTR-related amyloidosis: "in vivo" evidence from FAP mice models. *PLoS One*. 2012;7:e29933.
- 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.
- Cappelli F, Martone R, Taborchi G, Morini S, Bartolini S, Angelotti P, et al. Epigallocatechin-3-gallate tolerability and impact on survival in a cohort of patients with transthyretin-related cardiac amyloidosis. A single-center retrospective study. *Intern Emerg Med*. 2018;13:873-80.
- Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;210:2658-67.
- Ibrahim M, Saint Croix GR, Lacy S, Fattouh M, Barillas-Lara MI, Behrooz L, et al. The use of diflunisal for transthyretin cardiac amyloidosis: a review. *Heart Fail Rev*. 2022;27:517-24.
- Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004769.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-16.
- Judge DP, Heitner SB, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:285-95.
- Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid*. 2012;19(Suppl 1):34-6.
- Wixner J, Pilebro B, Lundgren H-E, Olsson M, Anan I. Effect of doxycycline and ursodeoxycholic acid on transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24(Suppl1):78-9.
- Michalon A, Hagenbuch A, Huy C, Varela E, Combaluzier B, Damy T, et al. A human antibody selective for transthyretin amyloid removes cardiac amyloid through phagocytic immune cells. *Nat Commun*. 2021;12:3142.
- García-Pavia P, aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, et al. Phase 1 trial of antibody N1006 for depletion of cardiac transthyretin amyloid. *N Engl J Med*. 2023;389:239-50.
- Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142:e7-22.
- Castano A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev*. 2015;20:163-78.
- Adam RD, Coriu D, Jercan A, Badelita S, Popescu BA, Damy T, et al. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. *ESC Heart Fail*. 2021;8:2380-96.
- Cheng RK, Vasbinder A, Levy WC, Goyal P, Griffin JM, Leedy DJ, et al. Lack of association between neurohormonal blockade and survival in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e022859.
- Ioannou A, Massa P, Patel RK, Razvi T, Porcari A, Rauf MU, et al. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J*. 2023;44:2893-907.
- Heiderreich 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:e895-e1032.
- Dobner S, Bernhard B, Asatryan B, Windecker S, Stortecky S, Pilgrim T, et al. SGLT2 inhibitor therapy for transthyretin amyloid cardiomyopathy: early tolerance and clinical response to dapagliflozin. *ESC Heart Fail*. 2023;10:397-404.
- Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Rapezzi C, Emdin M. Safety and tolerability of neurohormonal antagonism in cardiac amyloidosis. *Eur J Intern Med*. 2020;80:66-72.
- Donnelly JP, Sperry BW, Gabrovsek A, Ikram A, Tang WW, Estep J, et al. Digoxin use in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2020;133:134-138.
- Fischer K, Lellouche N, Damy T, Martins R, Clementy N, Bisson A, et al. Cardiovascular outcomes after cardiac resynchronization therapy in cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2022;9:740-50.
- Kristen AV, Kreusser MM, Blum P, Schönland SO, Frankenstein L, Dösch A, et al. Improved outcomes after heart transplantation for cardiac amyloidosis in the modern era. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37:611-8.
- Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert consensus decision pathway on comprehensive multidisciplinary care for the patient with cardiac amyloidosis: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:1076-126.
- Giancaterino S, Urey MA, Darden D, Hsu JC. Management of arrhythmias in cardiac amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:351-61.
- Mints YY, Doros G, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and clinical experience. *ESC Heart Fail*. 2018;5:772-9.
- Dale Z, Chandrashekar P, Al-Rashdan L, Kim M, Masri A, Nazer B. Management strategies for atrial fibrillation and flutter in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2021;157:107-14.
- Donnellan E, Wazni O, Kanj M, Elshazly MB, Hussein A, Baranowski B, et al. Atrial fibrillation ablation in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. *Europace*. 2020;22:259-64.

40. Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO, Lacy MQ, Packer DL, Dispensieri A, et al. Catheter ablation for atrial arrhythmias in patients with cardiac amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2016;27:1167-73.
41. Feng D, Edwards WD, Oh JK, Chandrasekaran K, Grogan M, Martinez MW, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2007;116:2420-6.
42. Feng D, Syed IS, Martinez M, Oh JK, Jaffe AS, Grogan M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2009;119:2490-7.
43. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, Wazni OM, Cohen JA, Kanj M, et al. No association between CHADS-VASc score and left atrial appendage thrombus in patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol.* 2019;5:1473-4.
44. El-Am EA, Dispenzari A, Melduni RM, Ammash NA, White RD, Hodge DO, et al. Direct current cardioversion of atrial arrhythmias in adults with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:589-97.
45. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland Jr JC, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014;130:2071-104.
46. Knoll K, Fuchs P, Weidmann I, Altunkas F, Voss S, Lennerz C, et al. Incidence and predictors of ventricular arrhythmias in transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Clin Med Res.* 2023;12:4624.
47. Brown MT, Yalamanchili S, Evans ST, Ram P, Blank EA, Lyle MA, et al. Ventricular arrhythmia burden and implantable cardioverter-defibrillator outcomes in transthyretin cardiac amyloidosis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2022;45:443-51.
48. Algarrondo V, Dinanian S, Juin C, Chemia D, Bennani SL, Sebag C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm.* 2012;9:1069-75.
49. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Saliba W, Jaber W, Kanj M. Primary prevention implantable cardioverter-defibrillators in transthyretin cardiac amyloidosis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43:1401-3.
50. Kim E-J, Holmes BB, Huang S, Lugo R, Aboud AA, Goodman S, et al. Outcomes in patients with cardiac amyloidosis and implantable cardioverter-defibrillator. *Europace.* 2020;22:1216-23.
51. 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;43:3997-4126.
52. Varr BC, Zarafshar S, Coakley T, Liedtke M, Lafayette RA, Arai S, et al. Implantable cardioverter-defibrillator placement in patients with cardiac amyloidosis. *Heart Rhythm.* 2014;11:158-62.
53. Galat A, Guellich A, Bodez D, Slama M, Dijos M, Zeitoun DM, et al. Aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis: the chicken or the egg? *Eur Heart J.* 2016;37:3525-31.
54. Bonelli A, Paris S, Nardi M, Henein MY, Agricola E, Troise G, et al. Aortic valve stenosis and cardiac amyloidosis: a misleading association. *J Clin Med Res.* 2021;10:4234.
55. Balciunaite G, Rimkus A, Zurauskas E, Zaremba T, Palionis D, Valeviciene N, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in aortic stenosis: prevalence, diagnostic challenges, and clinical implications. *Hellenic J Cardiol.* 2020;61:92-8.
56. Jaiswal V, Agrawal V, Khulbe Y, Hanif M, Huang H, Hameed M, et al. Cardiac amyloidosis and aortic stenosis: a state-of-the-art review. *Eur Heart J Open.* 2023;3:oead106.
57. Cavalcante JL, Rijal S, Abdelkarim I, Althouse AD, Sharbaugh MS, Fridman Y, et al. Cardiac amyloidosis is prevalent in older patients with aortic stenosis and carries worse prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19:98.
58. Khan MZ, Brailovsky Y, Vishnevsky OA, Baqi A, Patel K, Alvarez RJ. Clinical outcome of TAVR vs. SAVR in patients with cardiac amyloidosis. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022;43:20-5.
59. Cannata F, Chiarito M, Pinto G, Villaschi A, Sanz-Sánchez J, Fazzari F, et al. Transcatheter aortic valve replacement in aortic stenosis and cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2022;9:3188-97.
60. Masugata H, Mizushige K, Senda S, Kinoshita A, Nozaki S, Matsuo H, et al. Physical properties of the mitral valve tissue assessed by tissue sound speed in cardiac amyloidosis: relationship to the severity of mitral regurgitation. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26:1191-8.
61. Ammar KA, Khandheria BK, Bajwa T, Port SC, Allaqaband S, Jain R, et al. Cardiac amyloidosis presenting as severe mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:1003-6.
62. Fagot J, Lavie-Badie Y, Blanchard V, Fournier P, Galinier M, Carrié D, et al. Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail.* 2021;8:438-46.