

Artículo Original de Investigación

Cardiomiopatía amiloide por transtiretina: características y estadificación clínica, indicaciones para el tratamiento y mortalidad**Transthyretin amyloid cardiomyopathy: clinical features and staging, indications for treatment and mortality**

Hugo R. Ramos¹, Víctor R. Balestrini², Félix Zelaya¹, Lorena C. Balestrini³, Valeria Balestrini², Verónica Celorrio^{3,4}, Adriana Gigena³, Marcelo Sagripanti³, Luis Lema¹, Mariana Cruz⁵, Marcos Baroni⁵, Andrés de León⁶, Eduardo C. Conci¹.

1 División Cardiología. 2 Departamento de Medicina Nuclear. 3 Departamento de Ecocardiografía. 4 Departamento de Diagnóstico por Imágenes, Resonancia Magnética Cardíaca. 5 Departamento de Prevención Cardiovascular. 6 Departamento de Hematología.

Instituto Modelo de Cardiología, Córdoba, Argentina..

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 2 de Enero de 2025

Aceptado después de revisión

el 10 de Marzo de 2025

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses.

Palabras clave:

Miocardíopatía,
amiloidosis,
transtiretina,
estadificación,
mortalidad.

Keywords:

Cardiomyopathy,
amyloidosis,
transthyretin,
staging,
mortality.

RESUMEN

La Cardiomiopatía Amiloide por Transtiretina aún es una enfermedad poco diagnosticada, pero es progresiva y fatal sin tratamiento.

Material y métodos: estudio retrospectivo observacional para describir las características clínicas, indicaciones del tratamiento modificador de la enfermedad y la mortalidad.

Resultados: entre Septiembre 2019 y Agosto 2024 se diagnosticaron 32 pacientes, 24 (75%) hombres, mediana de edad de 81.5 años. Dieciocho fueron wild type confirmados por test genético (56.2%), y 2 de ellos (11.1%) tenían la variante Val30Met; en 12/32 (37.5%) no se realizó el test. Siete pacientes (21.8%) estaban en clase I de NYHA, 16 (50%) en clase II y 9 (28.1%) en clase III; no hubo pacientes en clase IV. De acuerdo con el National Amyloidosis Centre (NAC) 21 pacientes (75%) estaban en estadio I, 4 (14%) en II y solamente 3 (10.7%) en III; 4 casos no se estadificaron. Fibrilación auricular se observó en 16 (50%) y estenosis aórtica moderada o severa en 8 (25%). En 17 casos (53.1%) se indicó tratamiento modificador de la enfermedad (tafamidis), y lo recibieron efectivamente 8 pacientes (25%). Fallecieron 9 pacientes (28.1%), 7 por causas cardíacas sin tratamiento modificador de la enfermedad, y 2 por causas no cardíacas con tratamiento modificador.

Conclusiones: la mayoría de los pacientes estaban en clase I y II de NYHA y en estadio I y II del NAC, la fibrilación auricular y la estenosis aórtica fueron muy frecuentes. En más de 50% de los casos se indicó el tratamiento modificador de la enfermedad pero solo 25% lo recibió; de los 9 pacientes fallecidos, 7 estaban sin tratamiento modificador de la enfermedad y murieron por causas cardíacas.

Transthyretin amyloid cardiomyopathy: clinical features and staging, indications for treatment and mortality**ABSTRACT**

Transthyretin amyloid cardiomyopathy is still an underdiagnosed disease, but it is progressive and fatal without treatment.

Methods: retrospective observational study to describe clinical characteristics, indications for disease-modifying treatment and mortality.

Results: between SEP-2019 and AUG-2024, 32 patients were diagnosed, 24 (75%) men, median age 81.5 years. Eighteen were wild type (56.2%) confirmed by genetic test and 2 of them (11.1%) had the Val30Met variant; in 12/32 (37.5%) the test was not performed. Seven patients (21.8%) were in NYHA class I, 16 (50%) in class II and 9 (28.1%) in class III; there were no patients in class IV. According to the National Amyloidosis Centre of the United Kingdom (NAC) 21 patients (75%) were in stage I, 4 (14%) in II and only 3 (10.7%) in III; 4 cases were not staged. Atrial fibrillation was observed at 16 (50%) and moderate or severe aortic stenosis in 8 (25%). Disease-modifying treatment (tafamidis) was indicated in 17 cases (53.1%) and was effectively received by

8 patients (25%). Nine patients died (28.1%), 7 due to cardiac causes without disease-modifying treatment and 2 due to non-cardiac causes with disease-modifying treatment.

Conclusions: most patients were in NYHA class I and II and NAC stage I and II, and atrial fibrillation and aortic stenosis were very frequent. Disease-modifying treatment was indicated in more than 50% of the cases, but only 25% received it; of the 9 patients who died, 7 were without disease-modifying treatment.

INTRODUCCIÓN

La Cardiomiopatía Amiloide por Transtiretina (CM-ATTR), considerada hasta hace unos años una enfermedad rara, actualmente es una patología cada vez más diagnosticada debido al mayor conocimiento y a los métodos de diagnóstico, la mayoría no invasivos, que permiten su detección. Sin embargo, todavía en muchos casos se diagnostica en etapas avanzadas en las que el tratamiento específico es menos eficaz^{1,2}. La transtiretina (TTR) es una proteína tetramérica sintetizada por el hígado que transporta tiroxina y la proteína transportadora de retinol; en condiciones patológicas, el tetrámero se descompone en dímeros y monómeros plegados, y éstos se tornan inestables formando monómeros mal plegados amiloidogénicos, que forman acúmulos de pequeños oligómeros, luego agregados amorfos y finalmente fibrillas amiloide hidrofóbicas insolubles de 8-10 Angstroms de diámetro, que se depositan progresivamente en los tejidos (sistema óseo-articular, corazón, tubo digestivo, sistema nervioso periférico y/o autónomo, piel, tejido subcutáneo, glándulas salivales, etc.)³. Existen dos formas clínicas en la CM-ATTR: una denominada *wild type* (natural o salvaje), que es la más frecuente y cuya causa hasta el momento no es del todo conocida, aunque en la mayoría de los casos está relacionada con la edad avanzada; y otra poco frecuente hereditaria, llamada también variante o mutante, provocada por una alteración genética en donde un aminoácido es reemplazado por otro y esto hace inestable a la molécula de TTR. La CM-ATTR consiste en la deposición de amiloide en el intersticio miocárdico, provocando una cardiopatía tóxico-infiltrativa restrictiva, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo preservada (FEVIp) en la mayoría de los casos. La enfermedad es progresiva y mortal dependiendo del momento del diagnóstico, pero en la mayoría de los casos la muerte ocurre en 3.5 a 4 años sin tratamiento específico^{4,5}. Las manifestaciones cardíacas pueden ser precedidas varios años antes por alteraciones extracardíacas tendinosas, digestivas, neurológicas, urológicas, etc., por lo que se debería tener en cuenta la CM-ATTR en presencia de un espesor del septum interventricular (SIV) >12 mm acompañado de al menos una de las denominadas “banderas rojas”⁶. Por otro lado, ante la sospecha de CM-ATTR siempre se debe descartar una forma muy agresiva, la amiloidosis por cadenas livianas (AL) la cual es letal en casi 50% de los casos dentro de los primeros 6 meses y cuyo tratamiento es completamente diferente⁵. Se conocen hasta hoy al menos 42 proteínas precursoras de fibrillas amiloide patológicas pero 95-98% de los casos son

por TTR o AL, lo que en general simplifica el diagnóstico, pero no se deben olvidar las otras formas más raras cuyo pronóstico y tratamiento es diferente^{7,8}.

El objetivo de este trabajo es describir una serie de casos de CM-ATTR diagnosticados en un centro de derivación, sus características clínicas al momento del diagnóstico, e indicaciones del tratamiento modificador de la enfermedad y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODO

Este es un estudio retrospectivo observacional en el que se investigó el registro de pacientes de la institución con diagnóstico de Amiloidosis, desde el 18 de Septiembre de 2019 al 2 de Agosto de 2024. Durante 2020 hubo muy pocos estudios debido a las limitaciones por la pandemia de COVID-19. Para el diagnóstico de CM-ATTR se incluyeron pacientes con síntomas o signos de cardiopatía con un espesor del septum interventricular >12 mm asociado a >1 de los criterios denominados “banderas rojas”, con una gammagrafía ósea con pirofosfato marcado con tecnecio 99m (PYP-Tc99m) o con hidroximetileno-difosfonato (HMDP) marcado con tecnecio 99m (Tabla 1). La captación miocár-

TABLA 1.
Criterios para la búsqueda de amiloidosis cardíaca

Criterio principal	Banderas rojas
Grosor de la pared de VI >12 mm + >1 de las siguientes:	. Insuficiencia cardíaca en > 65 años . Estenosis aórtica en > 65 años . Hipotensión o normotensión si previamente hipertenso . Compromiso sensitivo, disfunción autonómica . Polineuropatía periférica . Proteinuria. Hematomas en la piel . Síndrome de túnel carpiano bilateral . Ruptura del tendón del bíceps . Resonancia magnética cardíaca con realce tardío con gadolinio subendocárdico/transmural o volumen extracelular aumentado . Strain longitudinal global de VI reducido con preservación apical . Voltaje de QRS disminuido en relación con la masa de VI . Pseudo ondas Q en el ECG . Trastornos de conducción AV . Posible historia familiar

(basado en: García-Pavía P et al. Eur Heart J 2021;42:1554–1568)
AV: auriculoventricular; ECG: electrocardiograma; VI: ventrículo izquierdo

dica del radiotrazador se evaluó en las imágenes planares con la escala visual de Perugini: grado 0 captación ósea normal y ausencia de captación cardíaca; grado 1 captación cardíaca leve e inferior a la captación ósea; grado 2 captación cardíaca moderada acompañada por captación ósea atenuada; grado 3 fuerte captación cardíaca con captación ósea leve o ausente⁹. Las imágenes se tomaron a 1 hora y 3 horas después de la inyección del radiotrazador. En todos los casos se completó con SPECT miocárdico para excluir falsos positivos por captación sanguínea, y también se descartaron otros resultados falsos positivos (infarto de miocardio reciente, traumatismo torácico, cardiotoxicidad por hidroxycloquina, etc.); solo se incluyeron los pacientes con score grado 2 y 3 y se realizó laboratorio para descartar patología de proteínas monoclonales (cadenas livianas libres en suero, inmunofijación de proteínas por electroforesis en suero y en orina de 24 hs). Se realizó la estadificación de la enfermedad de acuerdo con el sistema del National Amyloidosis Centre del Reino Unido (NAC)¹⁰. La medición del filtrado glomerular se realizó con la creatinina sérica utilizando la fórmula CKD EPI-2021. En todos los pacientes que dieron su consentimiento y en los que fue posible por razones logísticas y de costos, se realizó test para identificar variantes genéticas. Se consideró que los pacientes estaban con tratamiento modificador de la enfermedad a aquellos que estaban bajo terapéutica continua con tafamidis 61 mg/día. Los datos se presentan como sumatoria (porcentaje), media (desviación estándar) o mediana (cuartiles) cuando corresponde. El estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética para Investigaciones en Salud (CIEIS) de la institución.

RESULTADOS

Se identificaron 66 pacientes en el registro de Amiloidosis, de los cuales 30 fueron negativos en la evaluación, 2 realizaron teleconsulta con diagnóstico confirmado de Polineuropatía Amiloidótica hereditaria por TTR con la variante Val30Met, 2 presentaron AL y en 32 se confirmó CM-ATTR; hubo 24 hombres (75%) y la mediana de edad fue 81.5 años (*Figura 1*). En 18 pacientes (56.2%) se realizó test genético y en 2 (6.2%) de ellos se detectó la variante p.Val50Met c.148G>A conocida también como Val30Met; en 12 pacientes (37.5%) no se realizó el test por decisión del médico de cabecera, costos, logística o decisión del paciente. En la *Tabla 2* se describen los principales hallazgos al momento del diagnóstico. Aproximadamente uno de cada cinco pacientes se encontraba en clase I de NYHA, la mitad en clase II y menos de un tercio en clase III; no hubo pacientes en clase IV. Las manifestaciones extracardíacas más frecuentes fueron las digestivas en 1 de cada 3 (especialmente constipación que alternó con episodios de diarrea sin que fueran justificadas por otra patología), seguida por neuropatía periférica (28.1%), síndrome de túnel carpiano en 1 de cada 4. Otras patologías con menor prevalencia fueron estrechez de canal raquídeo, hipotensión ortostática, ruptura del tendón del supraespinoso y menos frecuentes fueron

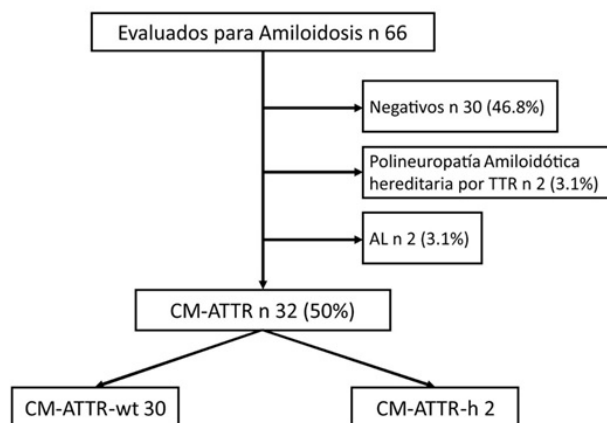


FIGURA 1.

Diagrama de flujo de pacientes con Amiloidosis por Transtiretina
AL: Amiloidosis por cadenas livianas; CM-ATTR: Cardiomiopatía Amiloide por Transtiretina; h: hereditaria; wt: wild type; TTR: transtiretina

ruptura del tendón del bíceps braquial bilateral y contractura de Dupuytren (*Tabla 2*). Dentro de las manifestaciones cardíacas, las más frecuentes fueron insuficiencia cardíaca (78% en clase II y III de NYHA), seguida por fibrilación auricular (FA, 50%), y bloqueo aurículo-ventricular completo (BAVC) con colocación de marcapasos definitivo (MPD). En dos pacientes se detectó taquicardia ventricular sostenida (TVS) al momento del diagnóstico, por lo que se colocó cardiodesfibrilador implantable (CDI); uno de ellos estaba en clase I de NYHA y fue su primera manifestación de CM-ATTR. En todos los pacientes (100%) el ECG de superficie fue anormal. Para todo el grupo la mediana de fracción de eyección del VI (FEVI) fue de 56% (50.5-60), con FEVI_p en 25 (75%) pacientes, pero casi uno de cada cinco, (6 pacientes, 18.7%) tuvieron FEVI reducida (<40%), y 2 (6.2%) tenían FEVI levemente reducida (40% a 49%). De los 6 pacientes con FEVI_r cuatro fallecieron durante el período del estudio. La mediana de la función diastólica mostró una relación E/e' 16.5 (15.7-28.7) y el strain longitudinal global (SLG) una mediana -9.5 (7.5-14), es decir un deterioro severo de la función contráctil del ventrículo izquierdo a pesar de una FEVI preservada (*Tabla 2*). La dilatación biauricular y esclerosis valvular mitral y aórtica fueron muy frecuentes (>80% de los casos), y la estenosis aórtica moderada o severa se detectó en 1 de cada 4 pacientes (en un paciente de 58 años con válvula aórtica bicúspide y uno con doble lesión aórtica y mitral por fiebre reumática en la juventud). Ocho pacientes (25%) tenían enfermedad coronaria severa asociada. Cinco pacientes presentaron derrame pericárdico (15.6%) y uno de ellos tuvo taponamiento cardíaco. La gammagrafía cardíaca mostró score grado 3 en 84% de los casos y el resto fue grado 2. En 16/32 pacientes (50%) se realizó resonancia magnética cardíaca con gadolinio y en todos los casos se encontraron los hallazgos típicos descritos para esta patología; en el resto de los casos no se realizó por negativa del paciente debido a claustrofobia, por tener dispositivos

TABLA 2.

Características de 32 pacientes con CM-ATTR

CM-ATTR: Cardiomiopatía Amiloide por Transtiretina; **h:** hereditaria; **wt:** wild type; **CDI:** cardiodesfibrilador implantable; **FEVI:** fracción de eyección de ventrículo izquierdo; **FEVIp:** preservada; **FEVImr:** levemente reducida; **FEVlr:** reducida; **hs-cTnT:** troponina T de alta sensibilidad; **MPD:** marcapasos definitivo; **NAC UK:** National Amyloidosis Centre United Kingdom; **NT-proBNP:** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; **NYHA:** New York Heart Association; **SLG:** strain longitudinal global; **TV:** taquicardia ventricular; * también conocida como Val30Met; ** en algunos casos hubo más de una manifestación en el mismo paciente.

metálicos no aptos para el estudio (MPD, válvulas cardíacas mecánicas, CDI) o por decisión del médico de cabecera. NT-proBNP y hs-cTnT fueron medidos en 26 pacientes y ambos biomarcadores mostraron elevaciones significativas, aunque para NT-proBNP con un rango muy amplio (172 pg/mL a 14.400 pg/mL); la mediana del filtrado glomerular evidenció un deterioro leve a moderado de la función renal (estadio 3a). En 28/32 pacientes se realizó la estadificación de la enfermedad de acuerdo con el NAC; en los que no se realizó fue por falta de medición de NT-proBNP. Veintiún pacientes (75%) estaban en estadio I, 4 (14%) en estadio II y solamente 3 (10.7%) en estadio III. El test de caminata basal se realizó en 15/32 pacientes (46.8%) y todos recorrieron más de 100 m; en el resto no se obtuvo por diferentes razones: negativa del paciente, dificultad para caminar por artrosis, no asistir al turno dado, etc.

Durante el período estudiado fallecieron 9 pacientes (28%), 7 por causa cardíaca y 2 por causas no cardíacas; de los fallecidos siete estaban sin tratamiento modificador de la enfermedad (tafamidis), y los dos restantes lo tenían y ambos fallecieron por causas no cardíacas: uno por hiponatremia persistente con deterioro neurológico (sin patología estructural cerebral en dos tomografías computadas consecutivas), y otro por sepsis secundaria a una lesión cutánea traumática (Tabla 2).

Respecto al tratamiento modificador de la enfermedad, 8 pacientes (25%) recibieron tafamidis 61 mg de manera continua, en 5 casos (15.6%) se indicó la medicación pero se encontraron barreras para la provisión, y 2 pacientes (6.4%) en los que se indicó el tratamiento se negaron a recibirlo por decisión personal. Al momento de esta publicación 2 pacientes (6.4%) se encuentran tramitando la provisión de la medicación ante la obra social, es decir que en 17/32 casos (53.1%) se consideró apropiada la indicación. En 5 pacientes (16%) no se indicó por deterioro cognitivo al ser evaluados por Neurología o por el médico de cabecera, o por edad avanzada con fragilidad en los que no se esperaba una mejoría significativa en los siguientes 18 meses. Cuatro pacientes (12.5%) presentaban comorbilidades severas como cáncer (un carcinoma de Merkel, un cáncer gástrico) o anemia severa por enfermedad digestiva crónica no amiloidótica (2 pacientes: uno por hemorragia digestiva alta y otro por hemorragia digestiva baja); en 3 casos (9.6%) no se indicó

Variables	
Sexo masculino n (%)	24 (75)
Edad	media 79.8 + 7.9 – mediana 81.5 (74-86)
CM-ATTRwt (confirmada por test genético negativo) n (%)	18/32 (56.2)
CM-ATTR (sin test genético) n (%)	12/32 (37.5)
CM-ATTRh (p.Val50Met c.148G>A)* n (%)	2/18 (11.1)
Score de Perugini 3 n (%)	27 (84.3)
Score de Perugini 2 n (%)	5 (15.6)
Clase de NYHA n (%)	
I	7 (21.8)
II	16 (50)
III	9 (28.1)
IV	0
Otras manifestaciones extracardíacas** n (%)	
Trastornos digestivos	11 (34.3)
Síndrome de túnel carpiano	8 (25)
Neuropatía periférica	9 (28.1)
Canal raquídeo estrecho	5 (15.6)
Hipotensión ortostática	4 (12.5)
Ruptura de supraespinoso	3 (9.3)
Ruptura de tendón del bíceps braquial	1 (3.1)
Contractura de Dupuytren	1 (3.1)
ECG anormal n (%)	32 (100)
Fibrilación Auricular n (%)	16 (50)
TV sostenida n (%)	2 (6.2)
MPD n (%)	5 (15.6)
CDI n (%)	2 (6.2)
FEVI %	media 53.8 + 9.4 – mediana 56.5
FEVIp n (%)	(50.5-60)
FEVImr n (%)	24 (75)
FEVlr n (%)	2 (6.2)
	6 (18.7)
E/e' n=22	media 19.3 + 8.6 – mediana 16.5
	(15.7-28.7)
SLG n=24 (%)	media -11.2 + 3.9 – mediana -9.5 (7.5-14)
Dilatación biauricular n (%)	26 (81.2)
Derrame pericárdico n (%)	5 (15.6)
Taponamiento cardíaco	1 (3.1)
Esclerosis Aórtica y Mitral n (%)	27 (84)
Estenosis Aórtica moderada/severa n (%)	8 (25)
Estenosis Aórtica severa n (%)	6 (18.7)
Estenosis Aórtica moderada n (%)	2 (6.2)
Test de caminata de 6 min n (%)	15 (46.8)
Resonancia Magnética cardíaca n (%)	16 (50)
NT-proBNP n=26 (pg/mL)	media 2695 + 2933 – mediana 1995.5 (749.5-3500.2)
hs-cTnT n=26 (ng/L)	media 51.5 + 41.6 – mediana 42.5 (19.2-85.2)
Filtrado glomerular (mL/min/1.73 m2)	media 55.0 + 8.0 – mediana 53.5 (48.2-63.2)
Estadio NAC UK n=28	
I n (%)	21 (75)
II n (%)	4 (14.2)
III n (%)	3 (10.7)
Vivos	23 (71.8)
Fallecidos	9 (28.1)
Causa cardíaca	7
Causa no cardíaca	2

TABLA 3.

Razones para la indicación del tratamiento modificador de la enfermedad

Características	n (%)
En tratamiento n (%)	8 (25)
Barreras para la administración del tratamiento n (%)	5 (15.6)
Indicado pero el paciente no desea hacer el tratamiento n (%)	2 (6.4)
Medicación solicitada y en trámite con la Obra Social n (%)	2 (6.2)
No indicada por deterioro cognitivo/edad avanzada n (%)	5 (16.1)
No indicada por comorbilidad severa n (%)	3 (9.3)
No indicada por médico de cabecera n (%)	3 (9.6)
No indicada por Grupo de Amiloidosis n (%)	3 (9.6)

por decisión del médico de cabecera derivante al centro y, en igual número el Grupo de Amiloidosis de la institución consideró que no habría beneficio de la indicación (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este estudio fueron: 1) casi dos tercios de los pacientes (72%) estaban en clase I y II de NYHA y 79% en estadio I y II de NAC; 2) en casi todos los casos hubo al menos una manifestación extracardíaca que precedió al diagnóstico de CM-ATTR; 3) en la mayoría la FEVI estaba preservada, pero en 1 de cada 5 la FEVI fue levemente reducida o reducida, y en estos últimos 4 de 6 fallecieron; 4) FA fue la arritmia más frecuente y detectada en 50% de los casos; 5) la estenosis de la válvula aórtica moderada o severa fue diagnosticada en 1 de cada 4 pacientes; 6) en más de la mitad de los casos se consideró indicado el tratamiento modificador de la enfermedad; 7) de los 9 pacientes fallecidos 7 estaban sin tratamiento modificador de la enfermedad y murieron por causas cardíacas.

Al momento actual, la incidencia y prevalencia de CM-ATTR es desconocida, pero se puede afirmar que ya no es una enfermedad rara; sin embargo, todavía es subdiagnosticada debido en parte a que tiene FEVI preservada y se confunde con otras etiologías (HTA, miocardiopatía hipertrofica, hipertrofia por estenosis aórtica, etc.)^{11,12,13,14}. Debido a que la deposición de TTR es sistémica, las manifestaciones extracardíacas son frecuentes y pueden preceder a la cardiopatía en 5-15 años, especialmente trastornos digestivos de origen incierto, neuropatía periférica no diabética con compromiso de fibras finas, síndrome de túnel carpiano bilateral o rupturas tendinosas; esto es importante para el diagnóstico oportuno y para que el tratamiento específico tenga mayor eficacia^{15,16}. La insuficiencia cardíaca fue la principal manifestación en esta serie; García-Pavía y col mostraron que la prevalencia en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI preservada fue de 16.8%, y 95% de los casos estaban en clase II y III de NYHA (48.4% y 46.8%,

respectivamente)¹⁷. En esta serie, 78% estaban en esa condición. De notar es que de los nueve pacientes fallecidos, cuatro tenían FEVIr, lo que sería un indicador de la severidad y progreso de la enfermedad. El estudio ATTR-ACT (*Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial*) mostró que en los pacientes en clase I a III de NYHA tratados con tafamidis durante 30 meses se redujo la mortalidad en 30%, y las hospitalizaciones por causa cardiovascular en 32% comparado con placebo, aunque el mayor beneficio se observó en las clases I y II¹⁸. Los pacientes en clase III tuvieron más hospitalizaciones comparados con los de clase II, pero en un análisis post-hoc se observó una mejoría significativa en la calidad de vida en los pacientes en clase III¹⁹. Además, en el estudio de extensión a largo plazo de ATTR-ACT (58.5 meses de seguimiento), en el que a partir de los 30 meses todos los pacientes recibieron tafamidis, incluidos los que habían recibido inicialmente placebo, la mortalidad se redujo en 44% en los que se encontraban en clase I y II de NYHA (0.56 [0.38–0.82]; P=0.003), y en 35% para la clase III (0.65 [0.41–1.01]; P=0.06). La curva de supervivencia tendió a cambiar desde una dirección descendente hacia una más horizontal en los pacientes que inicialmente habían recibido placebo y luego comenzaron con la droga activa, asemejándose a la curva de los que recibieron la droga desde el inicio del estudio²⁰. De todos modos, el mayor beneficio en reducción de mortalidad, hospitalizaciones, calidad de vida y distancia caminada en 6 min lo tuvieron quienes recibieron la droga desde el comienzo del estudio, lo que indica que mientras más precoz y prolongado sea el tratamiento mayor sería el beneficio²⁰. En un estudio del mundo real de Nies y col de 366 pacientes, 55% estaban en clase I y II de NYHA, mientras en esta pequeña serie fue de 72%; esta condición clínica es importante porque indicaría un estadio más precoz de la enfermedad con más potencial de beneficio con el tratamiento²¹.

Igualmente, 75% de los pacientes estaban en estadio I de NAC, lo que también es concordante con una fase no tan avanzada de la enfermedad, mayor sobrevida y mejor potencial de respuesta al tratamiento¹¹. Otro indicador de la evolución de CM-ATTR es la función renal; el grupo del *National Amyloidosis Centre* del Reino Unido mostró que una reducción >20% en el filtrado glomerular en un año aumentó significativamente la mortalidad tanto en la CM-ATTRwt como en la hereditaria, y para cualquiera de los grupos de la estadificación NAC²².

Típicamente se describe a la CM-ATTR como restrictiva y con FEVI preservada, aunque en realidad hay un deterioro de la contractilidad que se puede detectar con la medición del SLG, que refleja la deformidad longitudinal o función contráctil del miocito, la que se encontró deteriorada en todos los pacientes en que fue medida, a pesar de una FEVI aparentemente normal^{5,12,16}. En CM-ATTR también hay un grupo de pacientes que presentan FEVI <50%. En esta serie 25% de los casos tenían FEVI reducida o levemente reducida, por lo que con esta condición no se debe descartar la presencia de CM-ATTR. En este subgrupo probablemente

la baja FEVI se debe a la evolución prolongada de la enfermedad por dos mecanismos: 1) una deposición continua de fibras amiloide en el intersticio miocárdico; 2) los oligómeros y monómeros mal plegados de tamaño más pequeño (<100 kDa) que contienen aminoácidos hidrofóbicos, se unen a la membrana celular provocando daño directo a los cardiomiocitos y/o a las fibras nerviosas, y esto es más pronunciado en las formas hereditarias que en la natural (*wild-type*)^{23,24}. Otro factor es que la CM-ATTR puede coexistir con otras patologías cardíacas que a largo plazo también afectan la estructura y función del VI, como hipertensión arterial, enfermedad coronaria o enfermedad valvular congénita o reumática como se observó en dos casos.

El derrame pericárdico fue leve en la mayoría de los pacientes, pero hubo uno grave con taponamiento cardíaco, un hallazgo similar a otras series²⁵. Todos los pacientes tuvieron un ECG anormal y aunque no se describen en detalle, se observó toda la variedad de hallazgos en CM-ATTR (microvoltaje de QRS, imagen de pseudoinfarto, discordancia entre el grosor del VI en el ecocardiograma o resonancia magnética y el voltaje del QRS, bloqueos AV con colocación de MPD, bloqueos de rama, etc). La arritmia más frecuente fue FA y ésta ensombrece el pronóstico de la CM-ATTR; Bandera y cols mostraron en un estudio histológico de aurículas explantadas, que éstas presentan una extensa infiltración amiloide con pérdida de la arquitectura normal, infiltración amiloide de arterias y venas auriculares, disrupción capilar y fibrosis subendocárdica; además, en el ecocardiograma con *speckle tracking* de 906 pacientes con CM-ATTR detectaron aumento de la rigidez auricular, deterioro significativo de las tres fases funcionales de la aurícula: de reservorio, de conducto y de contracción, todo lo cual estuvo relacionado con mal pronóstico. También encontraron que en 22% de pacientes en ritmo sinusal, la contracción mecánica de las aurículas estaba ausente y esta “disociación electromecánica auricular”, como la denominaron, tuvo un pronóstico similar al de los que tenían FA²⁶. En este centro se ha comenzado a medir strain auricular en estos pacientes, ya que podrían requerir anticoagulación oral aun estando en ritmo sinusal. Las arritmias ventriculares son frecuentes y la taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) se ha descrito hasta en 74% de los pacientes y la TVS o la fibrilación ventricular (FV) en 19%; en esta serie llamó la atención un paciente que debutó con TVS como primera manifestación, y en otro durante la evaluación diagnóstica presentó TVNS²⁷. En ambos se colocó CDI y posteriormente recibieron descargas apropiadas durante el seguimiento. Actualmente, se considera que no hay evidencia suficiente para la implantación de CDI para prevención primaria en CM-ATTR o AL fuera de las indicaciones recomendadas por las Guías o Consensos y la decisión debe ser individualizada⁵. La prevalencia de estenosis aórtica en CM-ATTR es variable debido a las diferentes poblaciones estudiadas (asiáticas o europeas), y a los métodos de evaluación (imágenes y biopsia endomiocárdica (BEM)), pero hay concordancia en que estaría alrededor del 6% en pacientes que reciben reempla-

zo valvular quirúrgico y 16% en implante valvular aórtico transcáteter (TAVI); se ha demostrado por BEM que la deposición de amiloide puede ocurrir en el miocardio y la válvula pero también aisladamente en la válvula sin compromiso del miocardio septal^{28,29}. En esta serie la prevalencia de estenosis aórtica moderada o severa fue de 25%. Si bien la estenosis aórtica y CM-ATTRwt es más prevalente a partir de los 65 años, en un paciente de 58 años de edad, antes del reemplazo valvular quirúrgico por válvula bicúspide en otro centro, tenía signos altamente sugestivos de amiloidosis en la resonancia magnética cardíaca con gadolinio, lo cual fue confirmado 5 años después con PYP-Tc99m. Por lo tanto, en pacientes con estenosis aórtica moderada o severa si hay banderas rojas o signos sugestivos, deberían ser evaluados para amiloidosis porque su pronóstico empeora con esta asociación; también en estenosis severa, los pacientes deberían ser evaluados por un Heart Team y considerar el reemplazo mediante TAVI, ya que reportes han mostrado mejores resultados que el tratamiento médico solo que la cirugía, porque amiloidosis aumenta significativamente la morbilidad y mortalidad y el riesgo quirúrgico³⁰.

En esta institución, los casos de amiloidosis por TTR o AL se discuten en un grupo multidisciplinario (Grupo de Amiloidosis) en el que intervienen cardiólogos clínicos, internista, intensivistas, especialistas en imágenes, hematólogos, neurólogos, nefrólogos, neumonólogos, hemodinamistas, cirujano cardiovascular y otras especialidades cuando corresponde (oftalmólogo, gastroenterólogo, etc). En la indicación de la medicación modificadora de la enfermedad se tienen en cuenta la recomendación del Grupo, el deseo del paciente y la opinión del médico de cabecera. En esta serie, 53% de los casos tenían indicación de la medicación modificadora de la enfermedad, aunque solo 25% la recibieron efectivamente; en quienes estaba indicada y no la recibieron fue por decisión del paciente o del médico de cabecera y en 15.6% no fue provista por dificultades en el acceso. En el 47% restante, hubo diferentes motivos médicos para no indicarla, como edad avanzada o condiciones biológicas en las que no se espera beneficio en los siguientes 18 meses (tiempo en el que se observó reducción de la mortalidad con tafamidis en el estudio ATTR-ACT), deterioro cognitivo progresivo, cáncer actual u otra condición severa que puede influir en malos resultados a pesar del tratamiento específico de amiloidosis. En esta serie, 25% de los pacientes recibió tratamiento modificador de la enfermedad, similar al estudio de Ioannou y cols, en el que 23% de 2001 pacientes recibió tal tratamiento, lo que contrasta con 77% de 293 pacientes que recibieron tafamidis en el estudio del mundo real de Nies y col., por lo que cada caso se debería evaluar cuidadosamente de manera individual y por un equipo, considerando los probables beneficios, la seguridad y los costos^{5, 21,22}.

LIMITACIONES

Debido a que es un estudio retrospectivo de un solo centro algunas variables no estaban completas para los 32

pacientes. La pesquisa de CM-ATTR hereditaria estuvo limitada por decisión de los pacientes o por razones logísticas, y aunque se trató de investigar en todos, esto no fue posible en 37.5% de ellos, por lo que la prevalencia de la forma variante en este grupo si bien es relativamente baja, se puede considerar que es desconocida. El test de caminata de 6 min, un marcador del progreso de la enfermedad solo fue realizado en casi 50% de los casos. Sin embargo, la descripción de las variables clínicas, de manejo y la mortalidad representan una cohorte del mundo real.

CONCLUSIONES

En esta serie de pacientes con CM-ATTR, 11% de los pacientes con test genético realizado tenían la forma variante o hereditaria, casi 3 de cada 4 pacientes estaban en clase funcional I-II de NYHA y 9 de cada 10 en estadio I y II de NAC, lo que sugiere que fueron diagnosticados en fases relativamente precoces de la enfermedad. El 50% presentó FA y uno de cada cuatro pacientes tenía estenosis aórtica moderada o severa. Nueve pacientes (28%) murieron durante el período de estudio y de ellos, siete que no tenían tratamiento modificador de la enfermedad lo hicieron por causa cardiovascular; los dos restantes que tenían tratamiento modificador fallecieron por causas no cardíacas. En 53% de los casos se consideró indicado el tratamiento modificador de la enfermedad pero lo recibió efectivamente solo el 25%; en el resto, hubo motivos médicos para no considerar adecuada la indicación. El manejo de los pacientes con CM-ATTR es desafiante por la complejidad propia de la patología y por las enfermedades coexistentes, por lo que se necesita de un equipo multidisciplinario para el diagnóstico, seguimiento, indicación del tratamiento y uso racional de los recursos y costos.

Reconocimientos

Al Prof. César Serrat por sus enseñanzas e inspirar a muchas generaciones de cardiólogos.

BIBLIOGRAFIA

- Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Patient experience with hereditary and senile systemic amyloidosis: a survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10 (Suppl 1): 22.
- Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural history, quality of life, and outcome in cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2019; 140: 16 – 26.
- Sawaya MR, Hughes MP, Rodriguez JA, et al. The expanding amyloid family: Structure, stability, function, and pathogenesis. *Cell* 2021; 184: 4857 - 4873.
- Cornwell GG 3rd, Murdoch WL, Kyle RA, et al. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *Am J Med* 1983; 75: 618 – 623.
- Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardekar AV, 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 - 1126. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 1135.
- García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; 42: 1554 - 1568.
- Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid* 2022; 29: 213 - 219.
- Ioannou A, Porcari A, Patel RK, et al. Rare Forms of Cardiac Amyloidosis: Diagnostic Clues and Phenotype in Apo AI and AIV Amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2023; 16: 523 - 535.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1076 - 1084.
- Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018; 39: 2799 - 2806.
- Damy T, Bourel G, Slama M, et al. Incidence and survival of transthyretin amyloid cardiomyopathy from a French nationwide study of in- and out-patient databases. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18: 345.
- Napoli Llobera M, Costa Vitali A, Lobo Marquez LL. *Rev Fed Arg Cardiol* 2022; 51: 3 - 10.
- Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Global Heart* 2023; 18: 59.
- Ruberg FL, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein. A Review. *JAMA* 2024; 331: 778 - 791.
- Westin O, Fosbol EL, Maurer MS, et al. Screening for cardiac amyloidosis 5 to 15 years after surgery for bilateral carpal tunnel syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 967 - 977.
- Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 709 - 716.
- García-Pavía P, García-Pinilla JM, Lozano Bahamonde A, et al. Prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtirretina en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada: estudio PRACTICA. *Rev Esp Cardiol* 2025; 78: 301 - 310.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007 - 1016.
- Sperry BW, Hanna M, Maurer MS. Association of Tafamidis with Health Status in Patients with ATTR Cardiac Amyloidosis. A Post Hoc Analysis of the ATTR-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 275 - 280.
- Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-term survival with tafamidis in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2022; 15: e008193.
- Nies RJ, Ney S, Kindermann I, et al. Real-world characteristics and treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: A multicentre, observational study. *ESC Heart Fail* 2024; 12: 1203 – 1216.
- Ioannou A, Razvi Y, Porcari A, et al. Kidney Outcomes in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol* 2025; 10: 50 - 58.
- Reixach N, Deechongkit S, Jiang X, et al. Tissue damage in the amyloidosis: Transthyretin monomers and nonnative oligomers are the major cytotoxic species in tissue culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 2817 - 2822.
- Dasari AKR, Hughes RM, Wi S, et al. Transthyretin Aggregation Pathway toward the Formation of Distinct Cytotoxic Oligomers *Sci Rep* 2019; 9: 33.
- Badwan O, Berglund F, Rosenzweig A, et al. Pericardial Disease in Cardiac Amyloidosis: A Comprehensive Review. *Am J Cardiol* 2024; 223: 100 - 108.
- Bandera F, Martone R, Chacko L, et al. Clinical Importance of Left Atrial Infiltration in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; 15: 17 - 29.
- Ramos HR, Sagripanti M, Sandrin Á. Sustained Ventricular Tachycardia as the first presentation of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba* 2024; 81: 768 - 782.
- Ternacle J, Krapf L, Mohty D, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2638 - 2651.
- Singal AK, Bansal R, Singh A, et al. Concomitant Transthyretin Amyloidosis and Severe Aortic Stenosis in Elderly Indian Population: A Pilot Study. *JACC CardioOncol* 2021; 3: 565 - 576.
- Riley JM, Junarta J, Ullah W, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in Cardiac Amyloidosis and Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* 2023; 198: 101 - 107.