

Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. Progreso y esperanza

Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope

Esther GONZÁLEZ-LÓPEZ^{a,b}, Ángela LÓPEZ-SAINZ^a y Pablo GARCIA-PAVIA^{a,b,c,*}

^a *Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España*

^b *Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Madrid, España*

^c *Facultad de Medicina. Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España*

*** Autor para correspondencia:** Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Manuel de Falla 2, 28222Majadahonda, Madrid, España.

Correo electrónico: pablogpavia@yahoo.es (P. García-Pavía).

Tel: +34-911917297, Fax: +34-911917718

RESUMEN

La amiloidosis cardiaca es una enfermedad infiltrativa por depósito extracelular de proteínas. De las proteínas proamiloidóticas a nivel cardiaco, la transtiretina produce una de las formas más frecuentes de amiloidosis cardiaca, bien por mutaciones o bien en su forma salvaje conocida previamente como amiloidosis senil.

Hasta muy recientemente, el diagnóstico de amiloidosis por transtiretina (ATTR) se producía en reducidas ocasiones y requería de confirmación histológica, por lo que establecer el diagnóstico constituía un verdadero reto en la práctica clínica habitual. Además, las opciones terapéuticas específicas para alterar el curso clínico de la enfermedad eran muy limitadas. Sin embargo, avances en el campo de la imagen cardiaca y en la estrategia diagnóstica de la enfermedad están facilitando un reconocimiento creciente de la ATTR. De forma adicional, diversos compuestos capaces de modificar la historia de la enfermedad se encuentran en fases finales de investigación, con resultados prometedores.

Dado que una terapia efectiva parece estar cada vez más próxima, se hace imprescindible que los cardiólogos conozcan esta patología en profundidad y estén familiarizados con su diagnóstico y tratamiento. En esta revisión repasaremos detalladamente el amplio espectro clínico de la ATTR así como los recientes avances en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

Palabras clave: Amiloidosis cardiaca. Transtiretina. Senil. Hereditaria.

Abreviaturas:

ATTRm: amiloidosis por transtirretina forma hereditaria;

ATTRwt: amiloidosis por transtirretina forma salvaje;

EGCG: epigallocatequina-3 galato;

HVI: hipertrofia ventrículo izquierdo;

ICFEc: IC con fracción de eyección conservada;

MCH: miocardiopatía hipertrófica;

STC: síndrome del túnel del carpo;

TUDCA: ácido tauroursodesoxicólico

ABSTRACT:

Cardiac amyloidosis is an infiltrative disorder caused by extracellular deposition of proteins. Transthyretin is a proamiloidotic protein that produces one of the most frequent forms of cardiac amyloidosis, either by a mutant or a wild type form (previously known as senile amyloidosis).

Until very recently, the diagnosis of transthyretin amyloidosis (ATTR) was very uncommon and histological confirmation was mandatory. As a consequence, the diagnosis of ATTR was a real challenge in daily clinical practice. Moreover, the specific therapeutic options to alter the clinical course of the disease were very limited. However, advances had occurred both at the diagnostic field, improving recognition of ATTR, and also at the therapeutic field, with several compounds under research with promising results.

As effective therapies are approaching, it becomes essential that cardiologists know about this disease in depth and become familiar with its diagnosis and treatment. In this review, we will describe in detail the broad clinical spectrum of ATTR as well as the recent advances in the diagnosis and treatment of this condition.

Abbreviations

ATTRm: mutant transthyretin amyloidosis;

ATTRwt: wild type transthyretin amyloidosis;

EGCG: epigallocatechin-3-gallate;

LVH: left ventricle hypertrophy;

HFpEF: Heart Failure with preserved ejection fraction;

HCM: hypertrophic cardiomyopathy;

CTS: carpal tunnel syndrome;

TUDCA: tauroursodesoxicolic acid.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad de depósito, consecuencia del acúmulo extracelular de fibras que proceden de proteínas con una estructura inestable que se pliegan, agregan y terminan depositándose¹. Secundariamente a ese depósito, se produce una alteración estructural que conlleva disfunción de distintos órganos y sistemas².

Típicamente, las fibras de amiloide, insolubles y resistentes a la proteólisis, se tiñen con rojo Congo, proporcionando birrefringencia verde bajo luz polarizada³. De las más de 30 proteínas que pueden dar lugar a amiloide, sólo 5 lo hacen de forma significativa a nivel cardíaco¹:

- Cadenas ligeras, que dan lugar a amiloidosis primaria (AL)
- Transtiretina (TTR), que origina amiloidosis por TTR (ATTR)
- Apolipoproteína A
- Fibrinógeno
- Componente sérico A, que produce amiloidosis secundaria (AA)

La mayoría de pacientes con amiloidosis cardíaca están afectados por AL o ATTR, siendo la forma AL la que tradicionalmente se ha considerado como más frecuente en países desarrollados³.

De hecho, la mayoría de la información sobre amiloidosis cardíaca estaba basada en AL. Sin embargo, mientras el número de pacientes con AL se mantiene estable, se ha incrementado el número de pacientes diagnosticados con ATTR en los últimos años, y se ha llegado a considerar que probablemente la ATTR es mucho más prevalente que la AL².

Tradicionalmente la ATTR ha sido una entidad objeto de abundantes diagnósticos erróneos o bien de significativas demoras hasta su correcto diagnóstico. Los motivos han sido diversos, desde la heterogeneidad en su presentación, la necesidad de demostración histológica, la escasez de equipos especializados y hasta la consideración nihilista por parte de algunos cardiólogos de enfermedad rara y sin opciones de tratamiento^{2,3}.

Sin embargo, estas concepciones están cambiando. El diagnóstico tiene implicaciones en cuanto al manejo de los pacientes y su realización de manera precoz es importante dado el desarrollo

de terapias específicas que pueden retrasar o estabilizar el depósito y que son más eficaces en fases iniciales. En esta revisión repasaremos los avances en el diagnóstico y tratamiento de la ATTR, un campo con significativos progresos recientes y cargado de esperanza para los pacientes.

AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA

La TTR es una proteína plasmática, tetramérica, que se encarga de transportar tiroxina y la proteína ligada al retinol. Se sintetiza principalmente en el hígado y en pequeña cuantía en los plexos coroideos y en la retina⁴.

La TTR tiene predisposición a disgregarse en dímeros y monómeros, capaces de ensamblarse en fibras y depositarse. Mutaciones puntuales o el efecto de la edad pueden incrementar esta predisposición, dando lugar a las dos formas clínicas de la ATTR, la forma hereditaria (ATTRm) y la forma salvaje (ATTRwt).

AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA

Actualmente se conocen más de 120 mutaciones que pueden causar ATTRm. Se transmiten de forma autosómica dominante, con penetrancia variable⁴. Dada la gran diversidad geográfica, es difícil establecer su prevalencia, pero la ATTRm se considera una enfermedad rara, con una prevalencia inferior a 1 por cada 100.000 habitantes² (tabla 1).

Dado que las primeras mutaciones en TTR se reportaron como casos de polineuropatía amiloide familiar (PAF o enfermedad de Andrade), la ATTRm ha sido considerada hasta hace poco como una enfermedad fundamentalmente neurológica. Sin embargo, datos recientes muestran que el corazón está afectado en más de la mitad de los casos³.

Hay una fuerte correlación genotipo-fenotipo en la ATTRm, con mutaciones que producen un cuadro predominantemente neurológico y otras un cuadro fundamentalmente cardiaco³. Sin embargo, la dicotomización en ATTRm de predominio cardiaco o neurológico puede ser una

mera simplificación y el espectro de la enfermedad, es mucho más continuo entre ambas formas clínicas.

La mutación Val30Met (Val50Met según la nomenclatura actualizada que añadió 20 posiciones a la denominación tradicional de mutaciones en ATTRm) es la mutación más frecuente a nivel mundial y es endémica en Portugal, Japón y Suecia. En Portugal, la incidencia estimada es de 1 de cada 538 individuos². En nuestro país, la isla de Mallorca y la localidad de Valverde del Camino (Huelva) se consideran también zonas endémicas de ATTRm. La prevalencia estimada en Mallorca considerando solo los pacientes sintomáticos es de 3 de cada 100.000 habitantes⁵.

La mutación Val30Met da lugar a afectación predominantemente neurológica con una polineuropatía simétrica, sensitivo-motora, ascendente y de inicio en miembros inferiores. Puede asociar disautonomía con hipotensión ortostática, disfunción eréctil, incontinencia urinaria y síntomas gastrointestinales. Se inicia generalmente al final de la segunda o tercera década de la vida y hasta el 43% de los portadores presentan afectación cardíaca que es causa frecuente de mortalidad⁴ (tabla 1).

Destaca por su relevancia la mutación Val122Ile (p.Val142Ile), que está presente en un 3-4% de la población norteamericana negra³. Aunque su penetrancia es incompleta³, esta mutación se ha asociado a un 47% de aumento de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca (IC)⁶. Recientemente, un estudio señaló a la amiloidosis Val122Ile como la cuarta causa de IC en población afrocaribeña inglesa⁷. Aunque hasta el 30% de los pacientes con esta mutación pueden presentar datos de neuropatía leve⁶, el fenotipo clínico es habitualmente similar a la ATTRwt⁴. Val122Ile no debe considerarse como una mutación exclusiva de población negra ya que también puede estar presente en población caucásica y por ejemplo nosotros la hemos identificado en 4 familias españolas de raza blanca sin antepasados de raza negra.

AMILOIDOSIS POR TRANSTIRETINA SALVAJE

La ATTRwt fue descrita por primera vez en 1876. La ATTRwt se denominaba anteriormente amiloidosis senil pero su diagnóstico en sujetos en la sexta y séptima década de la vida ha hecho que este término esté en desuso. Como curiosidad, el caso más precoz reportado hasta la fecha corresponde con un sujeto estadounidense de 47 años⁸.

La prevalencia de la ATTRwt no se conoce con exactitud. Sin embargo, existen diversos datos que sugieren que es una entidad infradiagnosticada y que probablemente es la amiloidosis cardíaca más frecuente^{2,3}. Datos que apoyan esto son:

- La prevalencia de depósito de TTR en autopsias en mayores de 80 años es del 25%³.
- En autopsias de pacientes con IC con fracción de eyección conservada (ICFEc), el 5% presentaba un depósito moderado-severo de TTR⁹.
- Recientemente, nuestro grupo encontró una prevalencia del 13% en pacientes > 60 años ingresados por ICFEc y con hipertrofia ventricular $\geq 12\text{mm}$ ¹⁰.

A diferencia de ATTRm, la ATTRwt es una enfermedad esporádica con inicio típico a partir de los 70 años⁴. Clásicamente ha destacado su predominio en varones, constituyendo hasta el 89-98% de las series publicadas^{11,12}. Sin embargo, nuestro grupo ha descrito recientemente que el 20% de nuestra serie de pacientes ATTRwt son mujeres y otros estudios autopsícos también sugieren que la afectación de las mujeres puede ser mayor que lo publicado, por lo que el género femenino no debería desviar la sospecha clínica de ATTRwt¹³ (tabla 1).

Datos de autopsia muestran que el depósito de TTR en la ATTRwt se produce de forma dispersa en distintos órganos. Sin embargo, el tropismo cardíaco de TTR hace que el depósito sea mucho mayor en este órgano y que su afectación sea la manifestación clínica principal⁴. Los pacientes pueden presentar síntomas derivados del depósito de TTR a nivel extracardiaco como estenosis del canal lumbar, rotura atraumática del tendón bíceps o "*signo de Popeye*" y síndrome del túnel del carpo (STC)³ (figura 1). Todos estos signos ayudan a sospechar el diagnóstico y establecerlo con prontitud. Aunque el STC puede acompañar a otros subtipos de amiloidosis, en la ATTRwt lo hace con mayor frecuencia. Típicamente el depósito puede preceder a las manifestaciones

cardiacas en varios años⁶ y puede usarse como signo indicativo en pacientes ancianos con hipertrofia ventricular izquierda (HVI), especialmente si el STC es bilateral, no asociado a actividades laborales específicas y en presencia de clase funcional de la *New York Heart Association* \geq II (datos no publicados).

DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS POR TRANSTIRETINA

Presentación clínica

El amiloide puede infiltrar cualquier estructura cardíaca¹. Típicamente, el depósito produce un engrosamiento de las paredes ventriculares que progresivamente empeora la distensibilidad dando lugar a una disfunción diastólica severa. Por ello, la ATTR se ha incluido tradicionalmente como una de las causas de miocardiopatía restrictiva.

Sin embargo, el espectro clínico de presentación de la ATTR es mucho más amplio y heterogéneo. La IC es la forma más frecuente de presentación de ATTR. Tal como se ha comentado previamente, nuestro grupo publicó en 2015 que un protocolo basado en el empleo de ^{99m}Tc-3,3-difosforo-1,2-ácido propanodicarboxílico (Tc-DPD) permitía diagnosticar ATTRwt en una proporción significativa (13%) de los pacientes mayores de 60 años ingresados por ICFeC¹⁰. A partir de este trabajo, la gammagrafía con ^{99m}Tc-DPD ha sido incluida en las guías europeas de IC como herramienta útil para la identificación de pacientes con ATTR¹⁴. Sin embargo, la sospecha de ATTR no debe restringirse a ICFeC ya que a medida que el depósito amiloideo progresa, la función contráctil empeora, por lo que la ATTR puede cursar con distintos grados de disfunción sistólica.

La ATTR es una fenocopia de miocardiopatía hipertrófica (MCH) y puede ser confundida con ella. Un trabajo multicéntrico francés reciente ha comunicado que el 5% de los pacientes con MCH padecen ATTRm¹⁵, si bien nuestra experiencia no es acorde con estos resultados y quizás la alta

tasa registrada pudiese estar en relación con la alta tasa de población de raza negra presente en el país vecino.

Las alteraciones en la conducción cardiaca pueden ser la primera manifestación de la ATTR. La infiltración amiloide del sistema de conducción a nivel del nodo sinusal y aurículoventricular¹ puede hacer necesario la implantación de marcapasos (tabla 1). En un trabajo reciente de nuestro grupo, en combinación con el grupo de Bolonia, constatamos que el 7% de nuestros pacientes con ATTRwt debutaron con trastornos de conducción¹³.

Las arritmias auriculares también son muy frecuentes en pacientes con ATTRwt¹³ (figura 2A) y la primera manifestación de la enfermedad puede ser incluso un accidente cerebrovascular⁴. De hecho, el grupo de la Clínica Mayo ha planteado recientemente que quizás debería descartarse la presencia de ATTRwt ante el diagnóstico de fibrilación auricular (FA) no valvular en ancianos⁸.

En contraposición, la FA aparece en mucha menor medida en los pacientes con ATTRm (tabla 1). Por último, resaltar la posibilidad de coexistencia de ATTR junto con una estenosis aórtica degenerativa. En el último año, esta posibilidad ha sido destacada en varios trabajos, y un estudio prospectivo ha comunicado una prevalencia de ATTRwt del 6% entre pacientes mayores de 65 años sometidos a reemplazo valvular aórtico¹⁶. En ese trabajo los pacientes con coexistencia de ambas entidades mostraron un pronóstico postoperatorio mucho más desfavorable con respecto a los que no padecían ATTRwt (mortalidad del 50% frente al 6,9% tras una mediana de seguimiento de 2,3 años)¹⁶. Al mismo tiempo, otro estudio con Tc-DPD, identificó a 5 pacientes con ATTRwt de entre 43 con estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente, lo que supone un 12% de prevalencia¹⁷. Indudablemente, la estenosis aortica severa y la ATTRwt comparten el mismo perfil demográfico de pacientes y queda por establecer cuál es el manejo más adecuado para los individuos con ambas patologías.

Utilidad de las técnicas diagnósticas

El diagnóstico de ATTR constituye un reto en la práctica clínica diaria. Aunque tanto el ECG como

el ecocardiograma juegan un papel en el diagnóstico, nuevas técnicas no invasivas han adquirido un papel crucial en la evaluación de estos pacientes.

Electrocardiograma

Clásicamente, se ha considerado como dogma la asociación entre bajo voltaje y amiloidosis cardiaca³. En la práctica clínica, el criterio más ampliamente utilizado es una amplitud de QRS < 1mV en todas las derivaciones precordiales o < 0,5mV en todas las de los miembros¹. Aunque la presencia de bajo voltaje electrocardiográfico en el contexto de HVI debe establecer la sospecha, la prevalencia en series contemporáneas de ATTR es tan baja como del 20-25%^{3,4,13}. Además, la prevalencia varía según el criterio empleado. Así, el criterio de Sokolow (suma de onda S en V1 y onda R en V5 o V6 $\leq 1,5\text{mV}$) puede incrementar la prevalencia hasta un 46-58%¹³. Para una mejor evaluación de la desproporción ECG/Eco, se promueve el empleo del ratio entre el grosor ventricular izquierdo y el voltaje total de QRS^{2,3}. Contrariamente, conviene conocer que hasta un 20% de los pacientes con ATTR pueden cumplir criterios electrocardiográficos de HVI^{2,3}.

Sin embargo, el hallazgo electrocardiográfico más frecuente en la mayor parte de las series de amiloidosis cardiaca es el patrón de seudoinfarto^{2,3,13}(figura 2A). Dada la posible afectación del sistema de conducción, los bloqueos de rama completos o incompletos son también habituales³.

Ecocardiograma

Aunque el ecocardiograma constituye la piedra angular del diagnóstico inicial de ATTR, ningún hallazgo es específico³. Típicamente, la ATTR se ha asociado con un ventrículo izquierdo normal o pequeño, con hipertrofia concéntrica³. El consenso del décimo congreso internacional de amiloidosis de 2004 estableció como criterio ecocardiográfico de afectación cardiaca por AL, la presencia de HVI con un punto de corte de 12 mm a nivel septal en ausencia de otras causas de

HVI⁴. Este criterio, se extrapoló posteriormente al resto de formas de amiloidosis (figura 2B), confiriendo un alto grado de especificidad aunque baja sensibilidad.

Aunque clásicamente se describió HVI concéntrica, datos de series actuales han señalado que alrededor del 20% presentan HVI asimétrica¹³.

A pesar de la asociación clásica de fracción de eyección normal (FEVI) o levemente disminuida², el rango de FEVI es muy variable⁸. En un estudio reciente de ATTRwt de la Clínica Mayo, casi la mitad de los pacientes presentaban una FEVI < 50%⁸ y en nuestra serie ocurría en el 37%¹³. Además, la evaluación de la función sistólica mediante FEVI en amiloidosis cardíaca tiene limitaciones, pues valores ligeramente deprimidos implican ya afectación cardíaca relevante. Las velocidades por Doppler tisular, el *strain* y la fracción de contracción miocárdica permiten superar esas limitaciones y se han propuesto como índices más adecuados para la evaluación de la función cardíaca².

Otros signos ecocardiográficos clásicos son la hipertrofia de ventrículo derecho, la dilatación biauricular, el derrame pericárdico leve, el engrosamiento de válvulas auriculoventriculares, del septo interauricular, así como el aspecto granular o “*sparkling*” del miocardio^{3,6}. Sin embargo, algunos de estos hallazgos provienen de series muy seleccionadas con pacientes en fases avanzadas, por lo que no se deben esperar todas estas características para establecer una sospecha¹.

El *strain* regional es una técnica muy útil para el diagnóstico precoz de los pacientes con ATTR. En pacientes con ATTR el *strain* longitudinal está disminuido en los segmentos basales y medios y conservado en segmentos apicales¹⁸ (figura 2C). Ese patrón típico ayuda en el diagnóstico diferencial con otras cardiopatías⁴.

Biomarcadores

A diferencia de en la AL, hay menos datos sobre el papel de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NTproBNP) y la troponina en la ATTR⁴. Las cifras de NTproBNP

en la ATTR tienden a ser más bajas respecto a la AL⁴, pudiendo reflejar dos mecanismos fisiopatológicos distintos: toxicidad directa de las cadenas ligeras en la AL frente a daño inducido de los protofilamentos en la ATTR.

Recientemente el grupo de la clínica Mayo ha propuesto un sistema de estratificación similar al vigente para AL. En una cohorte de 360 pacientes con ATTRwt, ambos biomarcadores demostraron ser predictores de mortalidad. Los pacientes en estadio III (NTproBNP > 3.000 pg/ml y troponina T > 0,05 ng/ml) presentaban una mediana de supervivencia de 20 meses respecto a los 66 y 40 meses de los pacientes en estadios I y II (ninguno o sólo un marcador por encima de los puntos de corte establecidos, respectivamente)⁸.

Resonancia magnética cardiaca

La resonancia magnética cardiaca (RMC) proporciona información estructural y funcional y permite caracterizar la composición tisular del miocardio³. Resulta fundamental en la identificación precoz de la ATTR así como en el diagnóstico diferencial con otras cardiopatías.

La caracterización tisular mediante RMC se basa en:

- Presencia de realce tardío: un patrón subendocárdico global es virtualmente patognomónico de amiloidosis cardiaca, pero solo está presente en alrededor de un cuarto de los pacientes y son también compatibles otros patrones como el transmural (el más frecuente) o el parcheado (figura 3). A pesar de su alta sensibilidad y especificidad, se debe tener en cuenta la posibilidad de ausencia de realce tardío (15% de los casos) y, en nuestra experiencia, un porcentaje no desdeñable de falsos negativos por razones técnicas³. El patrón de realce transmural se ha descrito que acarrea un peor pronóstico evolutivo y es un predictor independiente de mortalidad¹⁹.
- Valores elevados de T1: el mapeo T1 es una técnica en la cual una señal cuantitativa del miocardio se mide antes (T1 nativo) o después de la administración de contraste. El T1 nativo está muy elevado en amiloidosis cardiaca³. Dado que no requiere la administración de contraste,

es una técnica que se puede emplear en insuficiencia renal, pudiendo ser incluso anormal antes de que se observe HVI³. Los valores de T1 nativo son más elevados en ATTR que en MCH y controles (1.097 ± 43 ms frente a 1.026 ± 64 ms y frente a 9.67 ± 34 ms, respectivamente; ambos $p < 0,0001$), pero menores que en la AL (1.130 ± 68 ms; $p = 0,01$)²⁰.

- El cálculo del volumen extracelular (VEC) tras la administración de contraste permite evaluar el incremento del espacio extracelular. Los valores de VEC en la amiloidosis cardiaca son más elevados con respecto a otras cardiopatías a excepción de las zonas de infarto²¹. Nuestro grupo, en colaboración con otros centros nacionales, comunicó en 2016 como el VEC permite identificar la afectación cardiaca en la ATTRm y lo correlacionó por primera vez con el grado de deterioro neurológico, apoyando el empleo de esta técnica en el diagnóstico precoz y seguimiento de la ATTRm²².

Las técnicas de mapeo T1 y cálculo de VEC en tanto que son cuantitativas pueden ser de gran utilidad para el diagnóstico precoz, seguimiento clínico y evaluación de la respuesta a tratamiento en la ATTR (figura 4).

Gammagrafía cardiaca

En los años 80, la observación de captación cardiaca de varios trazadores de difosfonato de hueso se correlacionó histológicamente con la presencia de amiloide a nivel cardiaco²³. El mecanismo por el cual se produce dicha captación no se conoce con exactitud, pero se especula que está relacionado con el contenido de calcio de los depósitos amiloideos.

Un primer estudio del grupo de Bolonia con ^{99m}Tc-DPD, reportó la captación a nivel cardiaco en 15 pacientes con ATTR y su ausencia en 10 con AL aplicando una puntuación basada en la captación biventricular igual o superior respecto al hueso (puntuación de Perugini)²⁴ (figura 2D). Otros grupos, entre ellos el nuestro, comunicó posteriormente hallazgos similares²⁵. Es de destacar que una captación leve (puntuación 1) y una captación moderada (puntuación 2) puede encontrarse en un 30% y un 10%, respectivamente, de los pacientes con AL²⁴.

Esta técnica es de enorme utilidad para establecer el diagnóstico de ATTR, dada su alta sensibilidad y especificidad, y puede mostrar afectación cardíaca cuando la ecocardiografía y la RMC son aún normales. De hecho, no son raros los casos diagnosticados de forma incidental a raíz de una gammagrafía realizada por indicaciones oncológicas o reumatológicas²⁶.

El Tc-DPD no está disponible en EE.UU. pero resultados similares se han descrito empleando ^{99m}Tc-PYP²⁷.

Otros radiotrazadores se encuentran en estudio en la actualidad. En este sentido, 18F-Florbetapir, ya aprobado para la imagen de β -amiloide cerebral⁴, ha sido estudiado en pacientes con AL y ATTR. Los resultados demostraron que 18F-Florbetapir detecta los depósitos amiloideos cardíacos AL y ATTR²⁸. Aunque los datos disponibles provienen solo de casos²⁹ y el alto coste del radiotrazador limita su uso, varios estudios están en marcha con la potencial ventaja con respecto al Tc-DPD de poder emplearse como técnica de despistaje para los dos tipos más frecuentes de amiloidosis.

Diagnóstico invasivo

El diagnóstico definitivo de ATTR se basa en la demostración histológica de fibras de amiloide. A pesar de existir depósitos extracardiacos no todos los órganos tienen la misma probabilidad de mostrar amiloide por histología². Hay pocos estudios sobre la rentabilidad de la biopsia extracardíaca (grasa abdominal, gingival, glándula salival, gastrointestinal...) en la ATTR, siendo mayor en la ATTRm que en la ATTRwt. En cualquier caso, conviene destacar que una biopsia negativa de un órgano no afectado clínicamente no excluye el diagnóstico⁴.

La biopsia endomiocárdica está indicada en casos en los que no se consigue demostración extracardíaca o en los que la cardiopatía es la única afectación, como ocurre en ATTRwt^{3,4}. El riesgo es bajo, sobre todo en centros experimentados y el error de muestreo es poco probable⁶.

Una vez confirmado el diagnóstico histológico de amiloidosis, que en ocasiones puede requerir la interpretación por parte de personal entrenado⁶, es crucial establecer el subtipo⁴. Para su

clasificación disponemos en la actualidad de una combinación de inmunohistoquímica, análisis genético y proteómica:

- La **inmunohistoquímica** se basa en el uso de anticuerpos específicos contra proteínas amiloides conocidas. Aunque los resultados suelen ser definitivos para TTR, la técnica es menos sensible en el reconocimiento de cadenas ligeras⁴.
- Para superar esta limitación, la **espectrometría de masas** proporciona resultados definitivos y es el método de referencia en el diagnóstico del subtipo de amiloide². Aunque solo está disponible en centros expertos, resulta especialmente útil en casos dudosos o con positividad para varios anticuerpos en inmunohistoquímica lo que en nuestra experiencia llega a ocurrir en alrededor del 20-30% de casos⁴.
- Por último, el **estudio genético** está recomendado en todos los casos de ATTR dado que no es posible distinguir desde un punto de vista clínico ni histológico la forma hereditaria (ATTRm) de la adquirida (ATTRwt). La constatación de una mutación causal permite la realización de consejo genético y la monitorización de portadores asintomáticos^{4,30}, que podrían beneficiarse en el futuro de terapias que retrasen o incluso prevengan el inicio de la enfermedad³¹.

Diagnóstico no invasivo

Hasta hace poco, el diagnóstico histológico de la ATTR era esencial³. Sin embargo, con el objetivo de facilitar el diagnóstico, en 2016 se publicó un trabajo multicéntrico internacional que propone un nuevo algoritmo para el diagnóstico no invasivo de la ATTR³².

Se analizaron datos de 1.217 pacientes. La presencia de signos clásicos de amiloidosis cardiaca por técnicas de imagen, un grado 2-3 de captación en gammagrafía Tc-DPD/PYP, junto con la exclusión de una proteína monoclonal, confiere una sensibilidad y un valor predictivo positivo del 100% para el diagnóstico de ATTR³² (figura 5).

Parte fundamental de este algoritmo es la exclusión de proteína monoclonal que pudiese causar AL mediante ensayo de cadenas ligeras libres en suero (Freelite) y la inmunofijación en sangre y orina. La presencia de proteína monoclonal requiere la realización de biopsia endomiocárdica para distinguir entre la ATTR y la AL³². Hasta un 5% de la población mayor de 65 años presenta una gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS)². Un incremento moderado de cadenas ligeras circulantes no debe llevar directamente al diagnóstico de AL en ancianos. En centros de referencia, se ha comunicado que hasta un 10% de ancianos que tenían ATTRwt y gammapatía monoclonal de significado incierto habían sido previamente mal diagnosticados de AL^{3,33}. Es necesario realizar un correcto diagnóstico para evitar una quimioterapia inapropiada. Como curiosidad en nuestro centro hemos documentado 2 casos de pacientes con mieloma múltiple y ATTRwt concomitante demostrada por espectrometría de masas.

TRATAMIENTO DE AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA

El tratamiento de los pacientes con ATTR tiene 2 objetivos: proporcionar soporte médico y detener o retrasar si es posible el depósito de amiloide mediante tratamiento específico.

Tratamiento médico

El tratamiento de soporte de la afectación cardíaca en la ATTR debe cubrir varios aspectos:

Manejo de IC

El mantenimiento de un estado de euvolemia es fundamental en pacientes con amiloidosis cardíaca. Las medidas higiénico-dietéticas son muy importantes. Los diuréticos son la pieza clave en el tratamiento de IC en la ATTR. Sin embargo, el manejo debe de ser extremadamente cuidadoso dado que un exceso diurético puede producir hipotensión y empeorar la situación clínica, sobre todo en la ATTRm al asociar frecuentemente disfunción autonómica.

En el tratamiento de IC de la ATTR, se debe tener en cuenta que la disfunción diastólica y la reducción del volumen latido, condicionan una taquicardia compensadora que mantiene el gasto cardiaco. Por ello, el empleo de betabloqueantes debe realizarse de forma cuidadosa e individualizada, siendo nuestra práctica su retirada en ausencia de problemas de control de frecuencia. En la ATTRwt, esto es más importante si cabe, por la frecuente presencia de trastornos de conducción⁶. Los antagonistas del calcio y la digoxina están contraindicados en la ATTR dada la toxicidad por su potencial unión a las fibras de amiloide, incluso a dosis terapéuticas⁶.

A diferencia de lo que ocurre en la IC con disfunción sistólica por otras etiologías, no existe evidencia que apoye un beneficio pronóstico derivado del uso de betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 en la amiloidosis cardiaca. De hecho, su uso puede producir empeoramiento clínico por hipotensión y bajo gasto y comunicaciones recientes indican peor pronóstico en la ATTRm y efecto neutro en la ATTRwt³⁴.

Manejo de arritmias auriculares

El manejo de FA en la ATTR constituye un reto. El mantenimiento del ritmo sinusal a largo plazo es difícil. Sin embargo, un intento de cardioversión eléctrica puede ser razonable por la potencial mejoría clínica de los pacientes.

El riesgo tromboembólico de los pacientes con ATTR es muy elevado. Además, la infiltración crónica por amiloide puede condicionar una disfunción auricular mecánica que podría explicar por qué algunos pacientes sin FA desarrollan trombos auriculares. La decisión de anticoagulación en ATTR no se debe basar en la puntuación CHADS2-VASc y debe ser la norma en caso de FA. Los eventos hemorrágicos son menos comunes que en la AL, por lo que en algunos centros, se recomienda la anticoagulación en ritmo sinusal si hay una mala función auricular según velocidades de Doppler transmitral. Nosotros hemos empleado anticoagulantes orales

directos en algunos pacientes, pero no hay estudios comparativos acerca de su efectividad con respecto a antagonistas de la vitamina K.

Papel de los dispositivos

Actualmente las indicaciones para el implante de marcapasos en ATTR siguen las mismas recomendaciones que en población general. Sin embargo, algunos grupos son partidarios del implante profiláctico, especialmente en pacientes con ATTRm en presencia de trastornos de conducción³⁵. Nosotros no somos partidarios de esta estrategia preventiva y no hemos evidenciado una tasa tan elevada de trastornos de conducción que hiciese necesario una estrategia de implante de marcapasos profiláctico en sujetos con ATTRm.

El papel del desfibrilador automático implantable (DAI) en ATTR no está bien establecido. En series reducidas, el implante de DAI no mejoró la supervivencia de forma relevante, aunque el DAI actuó de forma apropiada en múltiples casos en los 2 primeros años³⁶.

Trasplante cardiaco

El trasplante cardiaco ha tenido un papel minoritario en la ATTR por la naturaleza multiorgánica de la ATTRm y la edad avanzada en la ATTRwt. Sin embargo, la ausencia de afectación extracardiaca en la ATTRwt hace que sean buenos candidatos y hay ejemplos en la literatura de trasplantes en pacientes con ATTRwt menores de 70 años o con ATTRm y afectación predominante cardiaca, con buenos resultados⁴.

Tratamiento específico de la amiloidosis cardiaca por transtiretina

En el momento actual no hay ninguna terapia aprobada para el tratamiento específico de la ATTR cardiaca, aunque el trasplante hepático (TH), aislado o en combinación con el cardiaco, ha

sido empleado en ATTRm desde la década de los 90 como forma de eliminar la principal fuente precursora de TTR(4).

Trasplante hepático

Según el registro mundial de trasplante de ATTRm más de 2.000 pacientes se han sometido a trasplante hepático en 20 países⁴. La supervivencia reportada en pacientes Val30Met y clínica predominantemente neurológica es > 50% a los 20 años³. Estos buenos resultados se basan en una estricta selección de pacientes según la edad, la mutación y el estadio de la enfermedad. Por ello, la indicación más aceptada es la de pacientes jóvenes, con mutación Val30Met y en fases iniciales de la enfermedad.

Sin embargo, las mayores limitaciones de esta técnica se basan en la escasez de donantes, la necesidad de inmunosupresión crónica, la edad avanzada en el momento de presentación y los peores resultados en pacientes con mutaciones no-Val30Met.

Además, la teórica supresión de la producción de la proteína mutada, se ve contrarrestada por un depósito progresivo de TTR nativa tras el trasplante^{4,6}, cuyo mecanismo no se conoce con exactitud. De hecho, este depósito a nivel cardiaco condiciona la morbi-mortalidad tras el trasplante hepático.

Una mejor comprensión de la patogénesis de la ATTR y las limitaciones del trasplante hepático, ha estimulado el desarrollo de diversos fármacos.

Estos nuevos compuestos actúan en distintos puntos de la cascada de la amiloidogénesis por TTR (figura 6). El tratamiento siempre requerirá la reducción de la proteína precursora, pero evitar el depósito y eliminar el ya existente serán igualmente importantes. Por ello, creemos que el futuro se dirige hacia un tratamiento combinado.

Supresión de la síntesis de transtiretina

Dos estrategias están en investigación para inhibir la expresión hepática de TTR: el ARN de interferencia (siARN) y los oligonucleótidos antisentido (OAS).

- El siARN son moléculas de ARN de doble cadena, que silencian secuencias de ARN mensajero al unirse específicamente a ellas, previniendo la formación de proteínas. El patisirán (ALN-TTR02) ha demostrado una reducción de la producción de TTR de un 80%³⁷. En pacientes con ATTRm la reducción de TTR fue del 87%³⁸. Los primeros ensayos han mostrado resultados prometedores, con estabilidad en los parámetros ecocardiográficos, funcionales y analíticos a 12 y 24 meses³⁹. Los resultados del estudio neurológico fase III en ATTRm se esperan en 2017 con subanálisis para los pacientes con afectación cardíaca (tabla 2). Un segundo agente, el revusirán (ALN-TTR01) de administración subcutánea y que difiere de patisirán en la nanopartícula lipídica que encapsula el siARN, ha sido objeto de un ensayo clínico en fase III en pacientes ATTRm con cardiopatía. El estudio se suspendió el año pasado por un aumento inesperado de la mortalidad en el grupo de tratamiento (tabla 2).

- Los OAS son cadenas cortas de oligonucleótidos que se unen específicamente a ARN, previniendo la traslación y síntesis de la proteína diana(4). El ISIS-TTR(Rx) es un OAS de administración subcutánea, que demostró una reducción dosis dependiente de los niveles de TTR del 75-90% en voluntarios sanos⁴. El ensayo fase III en ATTRm y fenotipo neurológico finalizó en marzo de 2017 y sus resultados se prevén para finales de 2017. Sin embargo, el inicio de un ensayo fase III en pacientes con ATTRwt y ATTRm con afectación cardíaca fue pospuesto por la *Food and Drug Administration* estadounidense a raíz de algunos casos de trombocitopenia severa en el estudio neurológico (tabla 2). Dado que el 50% de los participantes en el estudio neurológico muestra afectación cardíaca, se esperan los resultados de este subestudio a nivel cardíaco para determinar si se retoma la fase III en afectación cardíaca. Por otro lado, hay datos preliminares de un ensayo abierto fase II. En este estudio, 22 pacientes ATTRwt y ATTRm con afectación cardíaca reciben una inyección semanal de ISIS-TTR(Rx). Según los datos comunicados

el perfil de seguridad del fármaco es muy favorable y datos intermedios de progresión de enfermedad a nivel cardiaco por RMC, NT-proBNP y test de 6 minutos son positivos⁴⁰.

Estabilización de transtiretina

La disociación del tetrámero de TTR en subunidades es un paso crucial en la formación de fibras ATTR. Dos estabilizadores de TTR, diflunisal y tafamidis, han demostrado hasta ahora su eficacia en la polineuropatía ATTRm.

- **Tafamidis** es una molécula oral, que se une a TTR en los sitios de unión de T4, estabilizando la proteína y evitando su disociación. Tras los resultados de un ensayo aleatorizado y doble ciego en 125 pacientes con ATTRm Val30Met en estadios iniciales de afectación neurológica⁴¹, la Agencia Europea del Medicamento aprobó en 2011 su uso como medicamento huérfano para retrasar la progresión neurológica. Datos recientes demuestran la efectividad del fármaco para lograr la estabilidad neurológica en al menos el 60% de los sujetos tras más de 4 años de seguimiento.

Su uso en la ATTR y afectación cardiológica es limitado hasta el momento. Un estudio fase II en 21 pacientes con ATTRm y distintas mutaciones, demostró estabilidad en NTproBNP y parámetros ecocardiográficos a los 12 meses⁴². Datos de otra cohorte a 5 años, confirmaron que el fármaco era bien tolerado en la dosis de 20 mg, aunque solo unos pocos pacientes con ATTRwt seguían estables a 3 años y medio⁴³.

El estudio ATTR-ACT es un ensayo fase III cuyo objetivo es evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de las dosis de 20 y 80 mg de tafamidis en comparación con placebo en 440 pacientes con ATTRm y ATTRwt e IC durante 30 meses. El objetivo primario incluye mortalidad e ingresos hospitalarios. Sus resultados se esperan en 2018^{3,27}.

- **Diflunisal** es un antiinflamatorio no esteroideo que ha demostrado estabilizar la molécula de TTR *in vitro*. No está disponible en España, pero se puede solicitar por medicamento extranjero para uso compasivo. En un estudio fase III en ATTRm con afectación

predominantemente neurológica y cardiopatía en más de la mitad, los parámetros ecocardiográficos no mostraron diferencias significativas en la evolución (tabla 2)⁴⁴.

Sus potenciales efectos secundarios a nivel gastrointestinal, insuficiencia renal, retención hídrica e hipertensión, hacen que su perfil parezca poco adecuado para pacientes con cardiopatía.

La evidencia del diflunisal en cardiopatía ATTR es muy limitada, con un único estudio con múltiples limitaciones (no aleatorizado, unicéntrico, poco seguimiento, 13 pacientes) en el que no se produjeron ingresos por descompensación de IC, pero sí un empeoramiento significativo de la función renal⁴⁵.

- Más recientemente, un grupo español ha demostrado como la **tolcapona**, un inhibidor oral de la catecol-O-metiltransferasa, empleado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tiene capacidad para unirse *in vitro* a TTR de pacientes con ATTRwt y Val122Ile, de manera más afín que la descrita con otros estabilizadores⁴⁶.

Eliminación de los depósitos

Los depósitos de amiloide son muy estables y parece que el organismo apenas es capaz de eliminarlos. Sin embargo, en los tratamientos que previenen la producción de nuevo amiloide, como la quimioterapia en la AL, se ha observado que los depósitos pueden eliminarse de forma progresiva y a diferentes velocidades según los órganos. Concretamente, a nivel cardiaco, el aclaramiento es especialmente bajo y la evidencia hasta ahora de regresión es escasa. Varias moléculas se encuentran en investigación para acelerar el aclaramiento cardiaco de amiloide en la ATTR.

- La **doxiciclina**, antibiótico de uso habitual, interrumpe la formación de fibras de amiloide. De forma sinérgica con el ácido biliar, el ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA), empleado en el tratamiento de enfermedades hepáticas, demostró efecto en eliminar los depósitos de TTR en modelos animales. Un estudio fase II con 20 pacientes, demostró ausencia

de progresión cardíaca o neurológica tras un año de tratamiento con doxiciclina/TUDCA, con un perfil de seguridad y tolerancia aceptables⁴.

Otros estudios en fase II han buscado confirmar estos datos empleando la combinación doxiciclina/TUDCA, doxiciclina/UDCA o bien doxiciclina aislada⁴⁷. Los resultados preliminares de uno de ellos, apuntan a un efecto protector, con un menor empeoramiento de la función cardíaca por *strain* en el grupo de tratamiento. En la misma dirección se encuentran los hallazgos de otro estudio con 40 pacientes ATTR en el que se describe una estabilización a 12 meses de parámetros como el NTproBNP, la clase funcional, la FEVI y el grosor miocárdico (tabla 2). A pesar de estos resultados, todos los trabajos presentaron una alta tasa de abandono (35-44%) sobre todo por efectos secundarios, fundamentalmente fotosensibilidad y alteraciones gastrointestinales (hasta el 30%)⁴⁷⁻⁴⁹.

- La **epigallocatequina-3 galato (EGCG)**, el polifenol más abundante del té verde, ha demostrado *in vitro* y en un modelo murino inhibir los agregados amiloides y la eliminación de depósitos ya formados⁴. Dosis diarias de 600 mg demostraron estabilizar la masa ventricular izquierda por RMC en un grupo de 25 pacientes con ATTRwt (tabla 2)⁵⁰.

- El PRX004 es un **anticuerpo monoclonal** que actúa uniéndose a epítomos específicos de los monómeros y formas mal plegadas de TTR. De esta forma, promueve la eliminación de los depósitos, activando su fagocitosis⁵¹. La base de su mecanismo de acción es semejante a la de un anticuerpo empleado en la AL, cuyos estudios en fase II están mostrando resultados favorables. Está previsto el inicio de un ensayo fase I con este nuevo anticuerpo en 2017.

- Independientemente de la proteína precursora de amiloide, todos los depósitos contienen el componente P de amiloide sérico (SAP). Utilizando esta molécula como diana, **anticuerpos anti-SAP** demostraron promover una reacción mediada por macrófagos y complemento-dependiente que eliminaba de forma masiva depósitos viscerales de amiloide en un modelo murino. El SAP puede ser neutralizado del plasma por el compuesto bis-D-prolina **CPHPC** y la administración conjunta con IgG anti-SAP permite al anticuerpo alcanzar SAP a nivel

de los depósitos tisulares⁵². Un estudio fase I publicado en 2015 demostró eliminación de depósitos hepáticos en 15 pacientes con amiloidosis sistémica, sin afectación cardíaca, con escasos efectos secundarios⁵². El inicio de un estudio fase II con pacientes con amiloidosis cardíaca ATTR y AL está previsto para 2017 (tabla 2).

CONCLUSIONES

La amiloidosis cardíaca por ATTR es una entidad que cada vez se diagnostica más frecuentemente. El empleo de técnicas como la gammagrafía ^{99m}Tc-DPD y la RMC permite identificar de forma sencilla y precoz a pacientes con ATTR.

Diversos fármacos para el tratamiento específico de esta entidad se encuentran actualmente en las últimas fases de experimentación. De esta manera, creemos que la amiloidosis cardíaca ATTR pasará pronto de ser considerada como una enfermedad fatal a una entidad tratable.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha realizado en parte gracias a ayudas del Instituto de Salud Carlos III y de la Sociedad Española de Cardiología (beca de investigación 2016 a EG-L). Las ayudas del ISCIII cuentan con financiación de fondos FEDER “otra forma de hacer Europa”.

CONFLICTO DE INTERESES

E. González-López ha participado como ponente en actividades organizadas por Pfizer. P. García-Pavía ha recibido pagos como ponente en actividades organizadas por Pfizer y como consultor de Alnylam, Prothena y Pfizer. E. González-López, Á. López Sainz y P. García-Pavía declaran que Pfizer ha financiado proyectos de investigación de su institución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia-Pavia P, Tome-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:797-808.
2. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20:117-124.
3. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017;135:1357-1377.
4. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2451-2466.
5. Reinés JB, Vera TR, Martín MU, et al. Epidemiology of transthyretin associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llätzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9-29.
6. Dzungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012;98:1546-54.
7. Dzungu JN, Papadopoulou SA, Wykes K, et al. Afro-Caribbean Heart Failure in the United Kingdom: Cause, Outcomes, and ATTR V122I Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e003352.
8. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1014-1020.
9. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2:113-122.
10. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585-2594.

11. Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000098.
12. Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation.* 2016;133:282-290.
13. Gonzalez-Lopez E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx043>.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
15. Damy T CB, Hagege AA, Donal E, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J.* 2016;37:1826-1834.
16. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9:e005066.
17. Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, et al. Coexistence of Degenerative Aortic Stenosis and Wild-Type Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9:325-327.
18. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2014;129:1840-1849.
19. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation.* 2015;132:1570-1579.

20. Fontana M, Treibel TA, Maestrini V, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:157-165.
21. Sado DM, Flett AS, Banypersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart*. 2012;98:1436-1441.
22. Gallego-Delgado M, Gonzalez-Lopez E, Muñoz-Beamud F, et al. El volumen extracelular detecta la amiloidosis cardiaca y está correlacionado con el deterioro neurológico en la amiloidosis familiar relacionada con la transtiretina. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:923-930.
23. Sobol SM BJM, Bunker SR, Patel J, Lull R. Noninvasive diagnosis of cardiac amyloidosis by technetium-^{99m}-pyrophosphate myocardial scintigraphy. *Am Heart J*. 1982;103:563-565.
24. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1076-1084.
25. de Haro-del Moral FJ, Sanchez-Lajusticia A, Gomez-Bueno M, Garcia-Pavia P, Salas-Anton C, Segovia-Cubero J. Papel de la gammagrafía cardiaca con ^{99m}Tc-DPD en la discriminación del subtipo de amiloidosis cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:440-446.
26. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with ^{99m}Tc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:531-532.
27. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:195-201.
28. Park MA, Padera RF, Belanger A, et al. ¹⁸F-Florbetapir Binds Specifically to Myocardial Light Chain and Transthyretin Amyloid Deposits: Autoradiography Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e002954.
29. Garcia-Gonzalez P, Cozar-Santiago MP, Maceira AM. Amiloidosis cardiaca detectada mediante PET/TC con ¹⁸F-florbetapir. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1215.

30. Garcia-Pavia P, Avellana P, Bornstein B, et al. Abordaje familiar en la amiloidosis cardiaca hereditaria por transtiretina. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:523-526.
31. Garcia-Pavia P, Muñoz-Beamud F, Casasnovas C, en representación del Grupo de Estudio y Tratamiento de la Polineuropatía Amiloidótica Familiar por Transtiretina (GETPAF-TTR). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar por transtireina. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:211-217.
32. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404-2412.
33. Lachmann HJ, Chir B, Booth R, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (Primary) amyloidosis. *New Eng J Med*. 2007;346:1786-1791.
34. aus dem Siepen. F HS, Bauer R, Katus HA, Kristen AV. Standard heart failure medication in cardiac transthyretin amyloidosis: useful or harmful? *Amyloid*. 2017;24(sup1):132-133..
35. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm*. 2012;9:1069-1075.
36. Hamon D, Algalarrondo V, Gandjbakhch E, et al. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol*. 2016;222:562-568.
37. Coelho T, Adams D, Silva A, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2013;369:819-829.
38. Suhr OB, Coelho T, Buades J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:109.
39. Adams D, Coelho T, Conceicao I, et al. Phase 2 open-label extension (OLE) study of Patisiran, an investigational RNAi therapeutic for the treatment of polyneuropathy due to hereditary ATTR amyloidosis: 24-month safety and efficacy in subgroup of patients with cardiac involvement. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(Suppl. S1):19.

40. Benson MD, Ackermann EJ, Monia BP. Treatment of transthyretin cardiomyopathy with a TTR specific antisense oligonucleotide (IONIS-TTR Rx). *Amyloid*. 2017 Mar;24(sup1):134-135.
41. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785-792.
42. Merlini G, Plante-Bordeneuve V, Judge DP, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6:1011-1020.
43. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail*. 2015;8:519-526.
44. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2658-2667.
45. Castaño A, Helmke S, Alvarez J, Delisle S, Maurer MS. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail*. 2012;18:315-319.
46. Sant'Anna R, Gallego P, Robinson LZ, et al. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity. *Nat Commun*. 2016;7:10787.
47. Berk JL RF, Pawar S, Brueckner CA, et al. Doxycycline treatment of amyloidosis: A phase II study. XV Simposium Internacional de Amiloidosis. Upsala, Suecia; Julio 2016.
48. Wixner J, Pilebro B, Lundgren H-E, Olsson M, Anan I. Effect of doxycycline and ursodeoxycholic acid on transthyretin amyloidosis. [Amyloid](#). 2017 Mar;24(sup1):78-79.
49. Obici L PS, Palladini G, Cortese A, et al. A phase II study of doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid in transthyretin amyloidosis. Presented at: XV International Symposium on Amyloidosis; Jul, 2016. Upsala, Sweden. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01171859?term=NCT01171859&rank=1>. Último acceso 16 mayo 2017

50. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:6319-6325.
51. Higaki JN, Chakrabartty A, Galant NJ, et al. Novel conformation-specific monoclonal antibodies against amyloidogenic forms of transthyretin. *Amyloid.* 2016;23:86-97.
52. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med.* 2015;373:1106-1114.

Leyendas de las figuras

Figura 1. Signos y síntomas en amiloidosis por transtiretina. A: rotura atraumática del tendón bíceps derecho (“signo de Popeye”). B y C: tinción con hematoxilina-eosina (B) y con rojo congo (C), ambas X200, de muestra de ligamento del carpo que muestra haces de colágeno denso con presencia de material acelular. Cortesía de la Dra. Clara Salas, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España.

Figura 2. Técnicas diagnósticas en la amiloidosis cardiaca por transtiretina. A: ECG de un paciente con ATTRwt, que muestra fibrilación auricular y patrón de pseudoinfarto en derivaciones inferiores. B: ecocardiograma de paciente con ATTRm por mutación en Val30Met en el que se puede observar hipertrofia ventricular izquierda concéntrica grave y leve derrame pericárdico. C: *strain* longitudinal regional de paciente con ATTRwt que muestra valores conservados en ápex, con reducción a nivel basal y medio. D: gammagrafía 99mTc-DPD de paciente con ATTRwt que muestra captación biventricular y superior al hueso, correspondiente con grado 3 de Perugini. ATTR: amiloidosis por transtiretina; ATTRm: amiloidosis por transtiretina hereditaria; ATTRwt: amiloidosis wild type; ECG: electrocardiograma

Figura 3. Diversidad de patrones de realce tardío por RMC en ATTR. A y B: secuencias de realce tardío en plano 4 cámaras y eje corto a nivel medial, respectivamente, de paciente con ATTRm mostrando depósito patológico de gadolinio difuso transmural. C y D: secuencias de realce tardío en plano 4 cámaras y eje corto a nivel basal, respectivamente, de paciente con ATTRm mostrando depósito patológico de gadolinio parcheado, con área focal inferoseptal inferior e inferolateral basal. E y F: secuencias de realce tardío en plano 4 cámaras y eje corto a nivel apical, respectivamente, de paciente con ATTRm mostrando depósito patológico extenso transmural, respetando únicamente segmentos anterolaterales basal y medios.

Cortesía del Dr. Jesús González Mirelis, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España. ATTR: amiloidosis por transtiretina; ATTRm: amiloidosis por transtiretina hereditaria; RMC: resonancia magnética cardiaca.

Figura 4. Mapas T1, antes y después de contraste, con MOLLI en RMC 3T de control sano, paciente con ATTR y AL. A y B: mapa T1 nativo y VEC, respectivamente, en control sano, que muestra valores normales (VEC 0,214). C y D: mapa T1 nativo y VEC, respectivamente, en paciente con ATTRm con afectación neurológica y compromiso cardiaco incipiente: elevación discreta de T1 nativo y VEC levemente elevado de 0,361. E y F: mapa T1 nativo y VEC, respectivamente, en paciente con amiloidosis cardiaca ATTRwt: elevación de T1 nativo y VEC muy elevado de 0,626, que refleja una infiltración amiloide masiva. Cortesía del Dr. Jesús González-Mirelis, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España. AL: amiloidosis primaria por cadenas ligeras; ATTR: amiloidosis por transtiretina; ATTRm: amiloidosis por transtiretina hereditaria; ATTRwt: amiloidosis wild type; RMC: resonancia magnética cardiaca; VEC: volumen extracelular

Figura 5. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de amiloidosis cardiaca. Sistema de graduación de gammagrafía ^{99m}Tc-DPD: Grado 0, ausencia de captación cardiaca; Grado 1, captación leve menor que hueso; Grado 2, captación moderada igual al hueso; Grado 3, captación severa superior al hueso. ACV: accidente cerebrovascular; AL: amiloidosis primaria por cadenas ligeras; ATTR: amiloidosis por transtiretina; ATTRm: amiloidosis por transtiretina hereditaria; ATTRwt: amiloidosis senil; EAo: estenosis aórtica; ECG: electrocardiograma; IC: insuficiencia cardiaca; MCH: miocardiopatía hipertrófica; MCR: miocardiopatía restrictiva; RMC: resonancia magnética cardiaca; TTR: transtiretina.

Figura 6. Terapias específicas en amiloidosis cardiaca amiloidosis por transtiretina y sus principales dianas. EGCG: epigallocatequina-3 galato; OAS: oligonucleótidos antisentido; siARN: ARN de interferencia; TTR: transtirretina; TUDCA: ácido tauroursodesoxicólico