

# **Amiloidosis cardíaca por transtiretina**

## **Transthyretin amyloid cardiomyopathy**

### Autores:

Pablo Garcia-Pavia<sup>1,2,3</sup>; pablogpavia@yahoo.es

Fernando Domínguez<sup>1,2</sup>; fdominguezrodriguez@gmail.com

Esther Gonzalez-Lopez<sup>1,2</sup>; esthgonzalez@hotmail.com

1 Unidad de Insuficiencia cardíaca y Cardiopatías Familiares. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.

2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV).

3 Universidad Francisco de Vitoria (UFV), Pozuelo de Alarcón, Madrid.

### Dirección de correspondencia:

Dr. Pablo García-Pavía

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares

Servicio de Cardiología

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

Manuel de Falla, 2. Majadahonda, Madrid, 28222, España

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

Email: pablogpavia@yahoo.es

Recuento de palabras: 4304. Excluye resumen, bibliografía, tablas y pie de figuras.

**Conflicto de interés:** PGP ha recibido honorarios por ponencias y/o actividad de asesoría de Akcea, Alnylam, Eidos, Neuroimmune y Pfizer. FD ha recibido honorarios por ponencias de Pfizer. EGL ha recibido honorarios por ponencias y actividad de asesoría de Pfizer, Akcea y Proclara. El centro de PGP, FD, MCM y EGL ha recibido financiación para investigación y/o formación de Akcea, Alnylam, Eidos, Pfizer y Prothena.

**Financiación:** Este trabajo se ha realizado gracias a financiación del ISCIII (PI18/00765).

## **Resumen**

La amiloidosis cardiaca por transtiretina (TTR) es una enfermedad infiltrativa, grave y progresiva, que se produce por el depósito de TTR a nivel cardiaco. Puede deberse a una alteración genética en su forma hereditaria (ATTRv) o a consecuencia de un proceso degenerativo asociado a la edad (ATTRwt). Gracias a los avances en técnicas de imagen y a la posibilidad de realizar un diagnóstico no invasivo hoy conocemos que la ATTR es una enfermedad más frecuente de lo tradicionalmente considerado y que es particularmente relevante en pacientes mayores de 65 años con insuficiencia cardíaca o con estenosis aórtica. Con la aparición de opciones de tratamiento capaces de modificar la historia natural de la ATTR se hace necesario que los clínicos estén familiarizados con el proceso diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad. En esta revisión se repasará el espectro clínico de presentación de la ATTR, su diagnóstico y su tratamiento.

**Palabras clave:** amiloidosis, amiloidosis cardiaca, transtiretina, insuficiencia cardiaca, tratamiento

**Abstract:**

Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis is a severe, progressive, infiltrative disease caused by the deposition of TTR at cardiac level. It may be due to a genetic alteration in its hereditary form (ATTRv) or as a consequence of an age-related degenerative process (ATTRwt). Thanks to advances in imaging techniques and the possibility of achieving a non-invasive diagnosis, we now know that ATTR is more frequent than traditionally considered and that it is particularly relevant in patients over 65 years with heart failure or with aortic stenosis. With the appearance of several treatment options capable of modifying the natural history of ATTR, it is necessary for clinicians to be familiar with the diagnostic process and treatment of this disease. This review will cover the clinical spectrum of presentation of ATTR, its diagnosis and treatment.

**Keywords:** Amyloidosis, cardiac amyloidosis, transthyretin, heart failure, treatment

La amiloidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por el depósito extracelular de amiloide, que puede afectar a cualquier órgano o sistema, alterando su estructura y función<sup>1</sup>.

Las fibras de amiloide proceden de proteínas solubles normales que sufren un cambio conformacional y se agregan como fibrillas insolubles. El término amiloide define la presencia de material que, con tinción rojo Congo, presenta birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada<sup>2</sup>.

Existen más de 30 proteínas precursoras de amiloide a nivel humano. De todas ellas, sólo 9 dan lugar a una afectación cardíaca significativa<sup>3</sup>.

- Cadenas ligeras, dando lugar a la amiloidosis AL (anteriormente denominada amiloidosis primaria).
- Transtiretina (TTR), originando amiloidosis por transtiretina (ATTR), tanto su forma hereditaria o genética (ATTRv) como en su forma no hereditaria o *wild-type* (ATTRwt).
- Existen otras formas menos frecuentes: por componente sérico A (AA), Apolipoproteína AI, Apolipoproteína AII, Apolipoproteína AIV,  $\beta$ 2-microglobulina, fibrinógeno A- $\alpha$  o gelsolina.

La mayoría de los pacientes con AC (AC) presentan AC-AL o AC-ATTR. Aunque la AL ha sido tradicionalmente considerada la forma más habitual de AC en países desarrollados, actualmente se considera que la AC-ATTR es la forma más frecuente<sup>4</sup>. La mejora en las técnicas de imagen, la posibilidad de diagnóstico no invasivo y el desarrollo de terapias específicas han aumentado el interés por esta enfermedad.

### **AC por transtiretina**

La ATTR es resultado del depósito de TTR, una proteína plasmática, tetramérica, cuya función es la de transportar tiroxina y proteína ligada al retinol. La TTR se sintetiza fundamentalmente en el hígado, aunque también en menor cuantía en otras localizaciones como los plexos coroideos o la retina.

La TTR tiene predisposición para disgregarse en dímeros y monómeros, bien por una mutación que da lugar a una proteína inestable en la ATTRv o bien por otros factores asociados a la edad en la ATTRwt. Los monómeros de TTR se ensamblan en fibras

depositándose en distintos órganos y tejidos, pero con especial tropismo a nivel cardíaco por razones no claramente establecidas.

### **Amiloidosis TTR no hereditaria**

La ATTRwt es una enfermedad esporádica, con afectación fundamentalmente cardíaca y de tejidos blandos, con depósitos en ligamentos y tendones que preceden frecuentemente a las manifestaciones cardíacas en años<sup>5</sup>.

Se trata de una enfermedad asociada al envejecimiento, por lo que hasta hace poco tiempo se la denominaba amiloidosis senil. Sin embargo, la descripción de pacientes <60 años ha provocado que el término senil no se considere apropiado.

Aunque su prevalencia no se conozca con exactitud, estudios recientes, que empleaban gammagrafía con difosfonatos, han mostrado el verdadero impacto de esta entidad:

- Entre un 13-19% de pacientes  $\geq 60$  años ingresados por insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección preservada (ICFEp) e hipertrofia ventricular izquierda (HVI)  $\geq 12$  mm., presentaban ATTRwt como causa de IC<sup>6,7</sup>.
- Del 12-16% de los pacientes  $\geq 65$  años sometidos a reemplazo valvular aórtico mediante prótesis transcáteter (TAVI) por estenosis aórtica, fueron diagnosticados de ATTRwt de forma concomitante<sup>8,9,10</sup>.
- Además, un estudio español detectó una prevalencia de captación cardíaca en gammagrafía realizada por indicaciones no cardiológicas de hasta en el 3,8% en varones y del 0,7% en mujeres en pacientes  $\geq 75$  años<sup>11</sup>.

Aunque la ATTRwt se consideraba una enfermedad casi exclusiva de varones, datos más recientes apuntan a que la afectación del género femenino es mayor de lo establecido, pudiendo alcanzar el 20% en algunas cohortes<sup>12</sup>.

### **Amiloidosis TTR hereditaria**

La ATTRv es una enfermedad autosómica dominante, con penetrancia variable. Aunque su prevalencia es desconocida, se considera una enfermedad rara, con una prevalencia inferior a 1 por 100.000 habitantes<sup>13</sup>.

Existen más de 120 mutaciones conocidas<sup>4</sup> con una fuerte correlación genotipo-fenotipo, con algunas mutaciones que dan lugar a un cuadro de predominio neurológico, mientras otras, como Val142Ile, Leu121Met o Ile88Leu, causan un cuadro fundamentalmente cardiológico<sup>14</sup>.

Sin embargo, datos recientes sugieren que la afectación combinada cardíaca y neurológica es habitual y que el espectro de la enfermedad es continuo.

La mutación Val50Met (Val30Met según la nomenclatura tradicional), está presente de forma endémica en varios países (Suecia, Japón y Portugal). En España, existen también focos endémicos de Val50Met en Mallorca y en Valverde del Camino, Huelva.

La mutación Val50Met se caracteriza por una presentación precoz (<50 años) con afectación neurológica en zonas endémicas y una presentación tardía (>50 años), con mayor afectación cardíaca, en áreas no endémicas. Según datos de Mallorca, la afectación cardíaca es más frecuente de lo estimado hasta ahora<sup>15</sup>.

Destacamos también por su relevancia la mutación Val142Ile (Val122Ile según nomenclatura tradicional), que está presente en cerca del 3% de los individuos de raza negra en EE.UU.<sup>16</sup>. La mutación Val142Ile da lugar a ATTR predominantemente cardíaca, superponible a ATTRwt, aunque con una edad de presentación algo más precoz y neuropatía leve hasta en un 30% de los casos<sup>17</sup>. Aunque la mutación Val142Ile es mucho más frecuente entre sujetos de raza negra, nosotros hemos encontrado también varias familias caucásicas españolas con ATTRv por mutación Val142Ile, sin antepasados de raza negra<sup>4</sup>.

En la Tabla 1 se recogen las principales diferencias entre ambas formas de ATTR.

## **Escenarios de presentación**

### ***Manifestaciones cardíacas***

La **AC** ha sido tradicionalmente incluida entre la lista de causas de miocardiopatía restrictiva. Sin embargo, la infiltración amiloide puede afectar también al sistema de conducción, válvulas y vasos, dando lugar a múltiples formas de presentación clínica.

### ***Insuficiencia cardíaca***

La forma más frecuente de presentación de la **AC-ATTR** es como IC. La prevalencia de ATTRwt en **ICFep** es del 13% en pacientes >60 años ingresados<sup>6</sup>. Sin embargo, la **AC-ATTR** no sólo se presenta como ICFep. La función sistólica se deteriora a medida que el depósito progresa y hasta un tercio de los pacientes con ATTRwt tienen FEVI<50% en el momento del diagnóstico<sup>12</sup>. Así, nuestro grupo también encontró que un 11% de los sujetos ≥60 años ingresados por IC con FEVI <50% y HVI ≥ 12 mm padecían ATTRwt<sup>18</sup>.

#### *Fenocopia de Miocardiopatía hipertrófica*

Se ha reportado un 5% de casos de ATTRv en pacientes con HVI ≥15 mm (límite considerado para establecer el diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica) aunque este resultado está condicionado por el origen de la población y la edad media de los pacientes estudiados<sup>19</sup>.

#### *Trastornos de conducción*

Los trastornos de conducción tanto aurículoventriculares como sinusales pueden ser la primera manifestación de la **AC-ATTR**, aunque sólo el 2% de los pacientes >60 años que requirieron el implante de marcapasos sin causa subyacente presentan ATTRwt<sup>18</sup>.

#### *Estenosis aórtica*

Las características demográficas de los pacientes con ATTRwt y aquellos con estenosis aórtica son similares, con estudios que han establecido una prevalencia que varía entre el 6% en aquellos sometidos a reemplazo valvular aórtico quirúrgico<sup>20</sup> y hasta el 16% entre aquellos intervenidos con TAVI<sup>8</sup>. La presentación más habitual de estos pacientes es la de una estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente, con FEVI levemente reducida<sup>8,9</sup>.

#### *Manifestaciones extra-cardíacas*

Las manifestaciones extra-cardíacas en ATTRwt incluyen el síndrome del túnel del carpo (STC), que suele preceder entre 5 y 10 años a los síntomas cardiológicos<sup>5</sup>; la **rotura atraumática de la porción larga del tendón proximal del bíceps braquial** (“Signo de Popeye”)<sup>21</sup>, la estenosis del canal lumbar<sup>22</sup> e incluso la sordera neurosensorial<sup>23</sup>. De forma

adicional, se ha reportado un 10% de neuropatía en ATTRwt, con dudas de si se trata de una manifestación propia de la enfermedad o se debe a otras etiologías<sup>24</sup>.

La existencia de STC bilateral debe ser siempre investigada en sujetos con HVI puesto que la prevalencia de AC en pacientes  $\geq 60$  años con HVI y STC bilateral no asociado a actividades laborales puede llegar al 13,6%<sup>25</sup>.

Por otra parte, la afectación neurológica en ATTRv es una polineuropatía sensitivo-motora, simétrica, que se manifiesta inicialmente como disestesias, parestesias y pérdida de sensibilidad, ascendente desde miembros inferiores, por afectación predominante de fibras finas. Termina dando lugar a dolor en miembros inferiores, atrofia muscular, debilidad y problemas para la deambulaci3n. Puede asociar tambi3n afectaci3n del sistema nervioso aut3nomo, con hipotensi3n ortostática, incontinencia urinaria y rectal, p3rdida de peso no intencionada, alternancia de estreñimiento y diarrea, así como disfunci3n er3ctil. En la ATTRv tambi3n puede existir afectaci3n oftalmol3gica (Tabla 1) por lo que es recomendable la evaluaci3n oftalmol3gica peri3dica.

Todos estos signos y sntomas extracardíacos son considerados signos sugerentes de ATTR que deben hacerla sospechar en presencia de HVI (Tabla 2).

## **Diagn3stico**

### **Criterios diagn3sticos**

Clásicamente el diagn3stico de AC-ATTR se basaba en la demostraci3n histol3gica de amiloide seguido de la identificaci3n de TTR como proteína precursora. Sin embargo, es posible establecer el diagn3stico de forma no invasiva mediante la utilizaci3n de la gammagrafía con trazadores 3seos en el contexto clínico adecuado (Figura 1).

#### *Diagn3stico invasivo*

La presencia de amiloide en una biopsia endomiocárdica (BEM) confirma el diagn3stico de AC. La confirmaci3n de ATTR se realizar3 mediante inmunohistoquímica o espectrometría de masas para demostrar que el dep3sito corresponde a TTR. La espectrometría de masas, se considera la t3cnica de referencia para establecer el subtipo amiloide.

El riesgo de complicaciones de la BEM es bajo en centros con experiencia, con una sensibilidad cercana al 100%<sup>26, 27</sup>.

El diagnóstico de **AC** puede también establecerse si se demuestra amiloide en biopsias extracardíacas en presencia de HVI  $\geq 12$  mm. en ausencia de otras causas que justifiquen dicha HVI o en presencia de hallazgos típicos en la resonancia magnética cardíaca (Figura 1).

La rentabilidad de las biopsias extracardíacas varía entre ATTRwt y ATTRv y también según la localización<sup>28</sup>. Una biopsia extracardíaca negativa de un órgano no afectado clínicamente, no excluye el diagnóstico<sup>4</sup>. Por tanto, dada la variable rentabilidad según localización, técnica y experiencia, recomendamos realizar biopsia del órgano afecto lo antes posible para evitar demoras diagnósticas<sup>29</sup>.

#### *Diagnóstico no invasivo*

El diagnóstico no invasivo de **AC-ATTR** puede realizarse cuando existen datos típicos en ecocardiograma o resonancia magnética cardíaca, una captación cardíaca igual o superior al hueso (grado 2 ó 3) en la gammagrafía ósea con <sup>99</sup>Tc-DPD (diisopropil difosfonato), <sup>99</sup>Tc-PYP (pirofostato) o <sup>99</sup>Tc-HMDP (hidroximetil difosfonato) y ausencia de componente monoclonal (Figura 1).

Para poder descartar la presencia de componente monoclonal se requiere la realización de 3 pruebas: cadenas ligeras libres en suero, estudio electroforético con inmunofijación en suero y estudio electroforético con inmunofijación en orina. La combinación de las 3, tiene una sensibilidad del 99% para la identificación de un precursor proamiloidogénico de amiloidosis AL<sup>30</sup>. En el 30-40% de los pacientes con **AC-AL** existe también captación cardíaca por lo que es de vital importancia resaltar que es necesario realizar estudio electroforético con inmunofijación para aumentar la sensibilidad y poder detectar la presencia de una proteína monoclonal<sup>27</sup>.

Se ha descrito que esta aproximación tiene una especificidad y un valor predictivo positivo cercano al 100% para el diagnóstico de **AC-ATTR**, obviando la necesidad de biopsia<sup>31</sup>. Sin embargo, se debe tener en cuenta que existen otras situaciones que también pueden dar lugar a captación cardíaca (Tabla 3).

#### **Aproximación diagnóstica**

En todos los pacientes con sospecha de AC, recomendamos la evaluación mediante gammagrafía ósea, cadenas ligeras libres en suero, inmunofijación en sangre y en orina. En función de los resultados, podremos encontrar 4 escenarios (Figura 2):

1. *Ausencia de captación cardíaca en gammagrafía y test hematológicos normales:*  
**Si la gammagrafía muestra ausencia total de captación a nivel cardíaco (captación grado 0) y los test hematológicos no muestran alteración**, la probabilidad de AC es muy baja, aunque se debe considerar la posibilidad de un falso negativo de la gammagrafía (Tabla 3) o la presencia de una forma de amiloidosis que no corresponda a AL ni a ATTR. Si la sospecha persiste, se debe realizar BEM.
2. *Captación cardíaca en gammagrafía y test hematológicos normales.* Si la captación es grado 2 ó 3 y no se detecta componente monoclonal se puede establecer el diagnóstico no invasivo de ATTR. En caso de que la captación sea grado 1 (**captación cardíaca menor que en hueso**) no se puede establecer el diagnóstico y es necesario la demostración histológica, mediante biopsia cardíaca o extracardíaca.
3. *Ausencia de captación cardíaca y alteración en cualquiera de los test hematológicos.* Se debe excluir amiloidosis AL mediante biopsia extracardíaca o preferiblemente cardíaca para evitar el retraso diagnóstico que condiciona un peor pronóstico<sup>29</sup>.
4. *Captación cardíaca en gammagrafía y alteración en cualquiera de los test hematológicos:* Podemos encontrarlos ante ATTR, AL o la coexistencia de ambas. Se requiere BEM para establecer el subtipo. Habitualmente no es posible el diagnóstico mediante biopsia extracardíaca en este caso.

### **Estudio genético y evaluación de familiares**

En los pacientes con diagnóstico de ATTR se debe realizar estudio genético, independientemente de la edad dado que se encuentran formas hereditarias incluso en pacientes de edad avanzada<sup>27</sup>. La diferencia entre ATTRv y ATTRwt es de vital importancia ya que condiciona la necesidad de evaluación de familiares y tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Los familiares de primer grado de un paciente con ATTRv tienen un 50% de posibilidades de heredar la alteración genética. Dado que la ATTRv se presenta en la edad adulta, no se recomienda el estudio genético en menores. Nosotros recomendamos su realización al principio de la edad adulta si el resultado del estudio genético puede tener implicaciones en la orientación profesional o reproductiva del individuo.

Dado que la penetrancia es incompleta y variable según las distintas mutaciones, recomendamos iniciar la evaluación clínica de familiares unos 10 años antes de la edad

de inicio de la enfermedad en la familia o en pacientes con la misma mutación o tan pronto como aparezcan síntomas compatibles con ATTRv<sup>32</sup>.

### **Pronóstico**

En los últimos años han aparecido diversos sistemas pronósticos similares a los que se venían usando en la AC-AL. Existen 2 sistemas propuestos que combinan 2 parámetros y clasifican a los pacientes según la existencia de estos. El primero está validado únicamente para la forma ATTRwt y emplea NTproBNP y troponina T de alta sensibilidad con un punto de corte de 3000 pg/ml y 0.05 ng/ml, respectivamente<sup>33</sup>.

La segunda propuesta ha sido desarrollada para ATTRv y ATTRwt y emplea NTproBNP >3000 ng/l y **filtrado glomerular estimado <45ml/min/1,73m<sup>2</sup>** (mediante fórmula MDRD)<sup>34</sup>. Las ventajas de esta segunda escala se basan en su validación en ambos tipos de ATTR y en el empleo de dos biomarcadores de uso común, sin incluir las diferentes troponinas con sus distintos métodos de cuantificación.

### **Tratamiento**

El tratamiento de los pacientes con AC por TTR incluye dos áreas. Por un lado, el tratamiento de las complicaciones incluyendo la IC y las arritmias y, por otro el tratamiento específico para detener o enlentecer la progresión de la enfermedad (Tabla 4).

#### **Tratamiento de soporte y complicaciones**

##### *Insuficiencia cardíaca*

Las medidas higiénico-dietéticas encaminadas a evitar la congestión son especialmente importantes en pacientes con ATTR e IC. Se debe subrayar a los pacientes la importancia del peso diario, el mantenimiento de una dieta baja en sal (< 2g/día) y la restricción hídrica ( $\leq$ 1,5 litros/día).

El pilar del tratamiento de la IC son los diuréticos de asa. Recomendamos emplear preferiblemente aquellos diuréticos de asa con mayor biodisponibilidad (torasemida) que pueden darse en combinación de tiazidas o antagonistas de receptores de mineralocorticoides. Estos últimos se emplean a baja dosis para evitar la hipopotasemia si se requieren altas dosis de diurético.

Sin embargo, el manejo con diuréticos debe ser cuidadoso debido a la fisiopatología restrictiva de la enfermedad que puede condicionar hipotensión y

empeoramiento clínico. Las medias de compresión y la midodrina pueden ayudar en casos de hipotensión sintomática por disautonomía o por necesidad de altas dosis de diuréticos<sup>35</sup>.

A diferencia de la IC con disfunción sistólica, no existe evidencia del beneficio de betabloqueantes, IECAs, ARAII, sacubitrilo/valsartan o ivabradina en ATTR. Su empleo, de hecho, puede empeorar la situación clínica o ser mal tolerados dada la fisiopatología y la taquicardia compensadora que mantiene el gasto en esta enfermedad. Existen pocos datos publicados al respecto, pero un estudio demostró un peor pronóstico en pacientes ATTRv en tratamiento con betabloqueantes e IECAs, siendo neutro el efecto en ATTRwt<sup>36</sup>. Por tanto, en general, se deben evitar y recomendamos su retirada. Los betabloqueantes podrían emplearse en casos seleccionados para el control de frecuencia en **fibrilación auricular (FA)**, a bajas dosis e incrementándolos de manera cuidadosa.

Por otra parte, los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos se consideran contraindicados al igual que la digoxina debido a la afinidad de estos fármacos **por** las fibras de amiloide **lo que aumenta sus efectos biológicos y riesgo de toxicidad**<sup>37</sup>. Sin embargo, un estudio reciente en pacientes AL ha reabierto el debate en cuanto al posible uso de digoxina en AC<sup>38</sup>.

La experiencia de las asistencias ventriculares en **AC-ATTR** está restringida a pocos casos o series pequeñas, con resultados variables, por lo que el beneficio de esta opción queda aún por determinar<sup>39</sup>.

Aunque el trasplante cardíaco ha sido una opción controvertida en algunos centros, los datos más recientes han mostrado que los resultados de la última década en **AC-ATTR** son comparables con otras cardiopatías probablemente debido a una muy cuidadosa selección de los pacientes<sup>40</sup>.

### *Fibrilación auricular*

El manejo de la FA en **AC-ATTR** constituye un reto en la práctica clínica. Los pocos estudios realizados, no han encontrado diferencias en supervivencia entre los pacientes en ritmo sinusal frente a FA<sup>41,42</sup>, por lo que la decisión entre control de ritmo o control de frecuencia cardíaca se debe individualizar.

En el caso de optar por control del ritmo, la amiodarona es el antiarrítmico más empleado. De precisarse cardioversión eléctrica (CVE), se debe considerar un procedimiento de riesgo y aunque la tasa de éxito puede ser similar a la de pacientes con otras cardiopatías, los pacientes con **AC-ATTR** tienen mayor riesgo de complicaciones<sup>43</sup>.

Varios estudios han mostrado la existencia frecuente de trombos intracardiacos independientemente del tiempo de instauración de la FA o de una correcta anticoagulación<sup>44</sup>, por lo que siempre es necesario excluir la presencia de trombos pre-CVE<sup>43</sup>. La ablación de venas pulmonares en ATTR es controvertida sin poder establecer recomendaciones<sup>45</sup>.

Se debe iniciar anticoagulación siempre al constatar FA, dado que los pacientes ATTR tienen un elevado riesgo de tromboembolismo. Esta decisión debe ser independiente de la puntuación **CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC**<sup>46</sup>.

Además, se puede considerar la anticoagulación en ritmo sinusal de forma individualizada teniendo en cuenta la dilatación auricular importante o las bajas velocidades auriculares en el patrón transmitral.

Por último, no existen datos sólidos que comparen anticoagulantes de acción directa y antagonistas de la vitamina K en **AC-ATTR**, por lo que ambas opciones se emplean de forma indistinta.

#### *Trastornos de conducción*

La infiltración del sistema de conducción o la fibrosis adyacente puede condicionar la aparición de incompetencia cronotrópica y trastornos de conducción del nodo sinusal o del nodo aurículo-ventricular.

Las indicaciones de implante de marcapasos en ATTR siguen las guías vigentes<sup>47</sup>. Más allá de estas indicaciones, algunos grupos promueven el implante profiláctico de marcapasos en ATTRv. A favor de esta propuesta, se describió que en una cohorte de ATTRv en los que se había implantado un marcapasos de forma profiláctica (**atendiendo a alguno de los siguientes parámetros de conducción medidos en estudio electrofisiológico: intervalo His-ventrículo  $\geq 70$  ms, intervalo His-ventrículo  $>55$  ms asociado a bloqueo fascicular, bloqueo AV de primer grado o punto anterógrado de Wenckebach  $\leq 100$  lpm**) un 25% de los pacientes eran dependientes del marcapaso tras un seguimiento de 45 meses<sup>48</sup>. Sin embargo, en otras series de ATTRv, la tasa de implante de marcapasos es mucho menor, por lo que nosotros no recomendamos el implante profiláctico.

Por último, dado que la estimulación ventricular puede dar lugar a disincronía ventricular y empeorar del gasto cardíaco, algunos centros optan por el implante de un dispositivo de resincronización cardíaca cuando existe indicación de marcapasos. Muy recientemente se ha sugerido que la resincronización podría tener un papel beneficioso en pacientes ATTR con estimulación ventricular  $>40\%$ <sup>49</sup>.

### *Arritmias ventriculares*

Aunque la relación entre AC y arritmias ventriculares es conocida, la utilidad del implante de desfibrilador automático implantable (DAI) no está bien establecida y en general no se recomienda su implante en prevención primaria dada la alta tasa de muerte súbita en pacientes con actividad eléctrica sin pulso<sup>50</sup>. En caso de decidir el implante de DAI, la vía trasvenosa es preferible frente a la opción de DAI subcutáneo con el fin de disponer de capacidad de estimulación dado que bradicardias importantes parecen preceder a algunos casos de muerte súbita en estos pacientes.

### **Tratamiento específico**

Asistimos a un incremento en la disponibilidad de nuevos fármacos para ATTR (Tabla 4). Las opciones que han demostrado efectividad hasta el momento se dirigen a la reducción de la producción de TTR (trasplante hepático y silenciadores genéticos) o a estabilizar la TTR circulante (estabilizadores). Otros compuestos están en fase de investigación, algunos de ellos dirigidos a eliminar las fibras de amiloide. Los datos de distintos estudios inciden en la importancia de iniciar el tratamiento específico lo antes posible, en etapas iniciales, cuando son más efectivos.

#### *Trasplante hepático*

El trasplante hepático ha sido utilizado en pacientes con polineuropatía por ATTRv, en estadios iniciales, con escasa afectación cardíaca y edad no avanzada. En Val50Met, los resultados han demostrado beneficio tanto en calidad de vida como en supervivencia. Sin embargo, los datos en pacientes no-Val50Met son peores<sup>51</sup>.

A pesar del trasplante, es importante remarcar que la enfermedad puede seguir progresando debido al depósito de TTR nativa en aquellos órganos o sistemas con depósito previo de TTR mutada, sin conocerse con exactitud el mecanismo por el que se produce este fenómeno<sup>52</sup>.

Los nuevos fármacos son efectivos estabilizando o suprimiendo la producción tanto de TTR mutante como TTR nativa por lo que, en nuestra opinión, la realización de trasplante hepático en ATTRv en el momento actual es difícilmente justificable.

#### *Silenciadores genéticos*

Los silenciadores genéticos de TTR (inotersen y patisiran) son capaces de reducir la concentración circulante de TTR, deteniendo o retrasando la progresión de la enfermedad. Los dos compuestos han sido aprobados para el tratamiento de la neuropatía por ATTRv en estadios I y II (**deambulación sin ayuda o con ayuda de un bastón,**

respectivamente) tras demostrar su eficacia en ensayos clínicos<sup>53,54</sup>. Además, en la subpoblación de ATTRv con afectación cardíaca, patisiran mostró beneficio en el análisis secundario de biomarcadores y parámetros ecocardiográficos con una reducción del grosor ventricular medio, mejoría de *strain* longitudinal global, así como un aumento del gasto cardíaco a 18 meses<sup>53,55</sup>.

Actualmente están en marcha estudios fase III específicamente en pacientes con AC tanto por ATTRv como ATTRwt con patisiran y con una nueva generación de silenciadores genéticos (Vutrisiran y AKCEA-TTR-LRx), que darán respuesta definitiva acerca del papel de los silenciadores genéticos en AC ATTR.

#### *Estabilizadores de TTR*

##### *Tafamidis*

Este compuesto oral se une al lugar en el que tiroxina se une al tetrámero de TTR, evitando su degradación a dímeros y por tanto impidiendo el inicio de la cascada amiloidogénica<sup>56</sup>. Fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2011 para la polineuropatía por ATTRv en estadio I en la dosis de 20 mg/día<sup>4</sup>. Es, hasta ahora, la única terapia que ha demostrado efectividad en la AC por TTR en un estudio aleatorizado. Se incluyeron pacientes con AC por ATTRv o ATTRwt **confirmada histológicamente** e IC en NYHA I-III, siendo aleatorizados a recibir tafamidis 20 mg, tafamidis 80 mg o placebo<sup>57</sup>. Tras 30 meses de seguimiento, se observó una reducción del 30% tanto en la mortalidad por todas las causas como en los ingresos por causa cardiovascular en el grupo de tratamiento, así como menor deterioro de la calidad de vida, siendo mayor el beneficio en pacientes en NYHA I y II<sup>57</sup>. Datos posteriores y preliminares han apoyado el uso de tafamidis a las dosis más altas por lo que la EMA y otras agencias reguladoras han aprobado el empleo de tafamidis ácido libre 61 mg/día (equivalente a tafamidis meglumina 80 mg administrado en el ensayo) para la **AC-ATTR**. A pesar de los resultados favorables, se ha cuestionado su coste-efectividad debido al elevado precio del fármaco en EE.UU.<sup>58</sup> y serán necesarios más estudios para evaluar este aspecto en Europa.

##### *Diflunisal*

El diflunisal es un antiinflamatorio no esteroideo con capacidad de estabilizar TTR *in vitro*. En un estudio aleatorizado en ATTRv, este compuesto a dosis de 250 mg/12h. demostró retrasar la progresión neurológica y mejorar la calidad de vida, sin alcanzar significación estadística en cuanto a parámetros ecocardiográficos en los pacientes con afectación cardíaca<sup>59</sup>. A pesar de los resultados cardiacos favorables en

cohortes unicéntricas pequeñas<sup>60</sup>, su naturaleza como antiinflamatorio lo hace, *a priori*, un fármaco poco atractivo para pacientes con IC por **AC-ATTR**, requiriendo especial atención la función renal, la posibilidad de retención hídrica y la aparición de complicaciones en pacientes anticoagulados. En España puede solicitarse como medicamento extranjero para casos seleccionados, bajo estrecho control.

### *AG10*

El AG10 es el último de los estabilizadores de TTR en desarrollo. Hasta ahora, los resultados de los ensayos fase I y II han demostrado un adecuado perfil de seguridad<sup>61</sup>. Está en marcha un estudio fase III para evaluar la seguridad y eficacia de AG10 en pacientes con AC-ATTR e IC.

### *Otros*

Existen otras moléculas en investigación con el objetivo de acelerar el aclaramiento y eliminar los depósitos cardiacos ya existentes. La combinación de doxiciclina y el ácido biliar tauroursodesoxicólico (TUDCA) ha sido estudiada en ensayos fase II, con resultados variables y con un perfil de efectos secundarios negativo al requerir el cese de la medicación un número importante de pacientes fundamentalmente por toxicidad cutánea y molestias gastrointestinales<sup>4</sup>. Actualmente existe un ensayo fase III en marcha para evaluar esta combinación en AC-TTR.

Por último, existen también otros estudios en fases iniciales con anticuerpos monoclonales que promuevan la eliminación de los depósitos.

### *Consideraciones futuras*

El intenso desarrollo en el campo pronto hará que nos enfrentemos a diversos aspectos por resolver. Por un lado, la elección entre distintas opciones de tratamiento específico sin ensayos que comparen directamente los fármacos entre sí. Por otra parte, se requieren más datos para poder establecer criterios de no respuesta desde el punto de vista cardiológico, determinando cuándo suspender un tratamiento específico y valorar el cambio. Finalmente, otra de las preguntas aún sin resolver es la efectividad de los fármacos administrados en combinación.

### **Agradecimientos**

A la Dra Marta Cobo-Marcos por sus aportaciones a la confección de esta revisión. A farmacéuticas, enfermeras y personal de apoyo de nuestra unidad por la irremplazable

ayuda diaria en la atención a pacientes con amiloidosis y gestión del portal  
[www.amiloidosis.es](http://www.amiloidosis.es).

**Tabla 1. Comparación de las características de la amiloidosis por transtiretina hereditaria (ATTRv) y no hereditaria o *wild-type* (ATTRwt).**

	ATTRwt	ATTRv
<b>Prevalencia</b>	No conocida. Muy frecuente 13% de ICfEp e HVI $\geq$ 12mm. > 60 años 5-16% Estenosis aórticas en ancianos	Poco prevalente. <1/100.000 Val50Met: 1/538 en zona endémica Val142Ile: 3,4% de individuos raza negra
<b>Genética</b>	Ausencia de mutaciones	Mutación puntual en TTR
<b>Herencia</b>	No hereditaria	Autosómico dominante (50% en la descendencia)
<b>Edad de presentación habitual</b>	>60 años	Variable según mutación
<b>Sexo</b>	Predominio masculino (80% de los casos)	Predominio masculino
<b>Afectación cardíaca</b>	Constante	Variable según mutación
<b>Manifestaciones cardíacas</b>	- Insuficiencia cardíaca (53-86%) - Trastornos de conducción - Fibrilación auricular (43-67%) - Estenosis aórtica degenerativa	- Trastornos de conducción - Insuficiencia cardíaca - Fibrilación auricular (10%)
<b>Manifestaciones extra-cardíacas</b>	- Síndrome túnel del carpo (33-49%) - Estenosis del canal lumbar - Rotura atraumática del tendón bíceps (33%) - Sordera neurosensorial	- Polineuropatía sensitivo-motora bilateral - Disautonomía: hipotensión ortostática, disfunción eréctil, síntomas gastrointestinales. - Afectación oftalmológica: Glaucoma, depósitos intravítreos, "pupila festoneada"
<b>ECG</b>	- Patrón de pseudoinfarto (63-66%) - Bajo voltaje (22-33%) - Hipertrofia ventricular por Sokolow (6-13%)	- Patrón de pseudoinfarto (18-69%) - Bajo voltaje (2-25%) - Hipertrofia ventricular por Sokolow (3-8%)
<b>Ecocardiograma</b>	- Hipertrofia moderada-severa - FEVI leve-moderadamente reducida (30%)	- Hipertrofia moderada - FEVI habitualmente conservada
<b>Resonancia magnética cardíaca</b>	Realce tardío subendocárdico global o transmural. Elevación de T1 nativo y VEC.	
<b>Gammagrafía ósea</b>	Perugini grado 2-3	- Perugini grado 0: Portador asintomático - Perugini grado 1: Afectación cardíaca incipiente - Perugini grado 2-3: Afectación cardíaca
<b>Supervivencia media tras diagnóstico, sin tratamiento</b>	~3,5 años	Variable según mutación: ~2,5 años en Val142Ile

ICfEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; TAVI: prótesis aórtica transcáteter; TTR: indica transtiretina; FEVI: fracción de eyección izquierda; VEC: volumen extracelular.

**Tabla 2. Escenarios clínicos y signos de sospecha que junto a HVI deben hacer considerar ATTR.**

<b>Hipertrofia ventricular izquierda <math>\geq 12</math> mm y alguno de los siguientes:</b>	
Escenarios clínicos	Insuficiencia cardiaca $\geq 65$ años
	Estenosis aórtica $\geq 65$ años
Datos clínicos	Hipotensión si hipertensión arterial previa o necesidad de reducción de tratamiento antihipertensivo
	Disautonomía: - Hipotensión ortostática marcada - Disfunción eréctil - Alternancia diarrea-estreñimiento y pérdida de peso no justificada
	Neuropatía periférica
	Equimosis cutáneas
	Síndrome del túnel del carpo bilateral
	Rotura atraumática del tendón bíceps (“Signo de Popeye”)
	Estenosis del canal lumbar
	Posible historia familiar
Datos ECG	Patrón de pseudoinfarto en ECG
	Discrepancia voltajes QRS/Hipertrofia ventricular ecocardiograma
	Trastornos de conducción
Ecocardiograma	Hipertrofia de ventrículo derecho
	Engrosamiento válvulas aurículo-ventriculares y tabique interauricular
	Bajas velocidades en Doppler tisular
	Derrame pericárdico
Resonancia Magnética cardiaca	Reducción del strain longitudinal global con preservación de valores apicales
	Realce tardío subendocárdico global o transmural
	Aumento de T1 nativo y del volumen extracelular

**Tabla 3. Falsos positivos y negativos en gammagrafía con difosfonatos en el diagnóstico de la amiloidosis trasntiretina.**

<b>Situación</b>	<b>¿Cómo sospecharlo y detectarlo?</b>
<b>Posibles falsos positivos</b>	
Amiloidosis AL	Alteración en resultados de cadenas ligeras en suero y/o en inmunofijación en suero u orina. Requiere confirmación histológica con tipado mediante inmunohistoquímica o espectrometría de masas.
Toxicidad por hidroxiquina	Anamnesis e historia clínica. Requiere confirmación histológica.
Amiloidosis ApoAI, ApoAII y ApoAIV	Insuficiencia renal concomitante. Requiere estudio genético/confirmación histológica con tipado mediante espectrometría de masas.
Amiloidosis ApoAIV	Insuficiencia renal concomitante. Requiere confirmación histológica con tipado mediante espectrometría de masas.
Amiloidosis B2-Microglobulina	Insuficiencia renal con diálisis durante tiempo prolongado. Requiere confirmación histológica con tipado mediante espectrometría de masas.
Pool sanguíneo	Disfunción sistólica. Emplear SPECT para detectar captación a nivel de pared ventricular. Alargar intervalo de tiempo de adquisición.
Fracturas costales, calcificaciones valvulares/anulares	Anamnesis. Emplear SPECT para detectar captación a nivel de pared ventricular.
Infarto de miocardio reciente (< 4 semanas)	Anamnesis e historia clínica. Emplear SPECT para detectar captación miocárdica a nivel global.
<b>Posibles falsos negativos</b>	
ATTRv Phe84Leu, ATTRv Ser97Tyr	Neuropatía concomitante. Historia familiar. Estudio genético de TTR.
Afectación muy leve	Requiere confirmación histológica mediante biopsia.
Adquisición tardía	Acortar intervalo de tiempo de adquisición.

**Tabla 4. Tratamiento de soporte y específico de la AC por transtiretina.**

<b>TRATAMIENTO DE SOPORTE</b>	<b>Insuficiencia cardíaca</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dieta hiposódica (&lt;2g./día), peso diario, restricción hídrica (<math>\leq 1,5</math> l/día) y DIURÉTICOS.</li> <li>- Evitar IECAs y ARAII.</li> <li>- Evitar betabloqueantes.</li> <li>- Antagonistas del calcio dihidropiridínicos <b>CONTRAINDICADOS</b>.</li> <li>- Contraindicación relativa para digoxina. Empleo a bajas dosis y con monitorización estrecha.</li> </ul>
	<b>Insuficiencia cardíaca avanzada</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trasplante cardíaco en casos seleccionados.</li> <li>- Papel no claro de las asistencias ventriculares.</li> </ul>
	<b>Fibrilación auricular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Individualizar control de frecuencia o control de ritmo.</li> <li>- Amiodarona como antiarrítmico de elección.</li> <li>- CVE como procedimiento de alto riesgo. ETE siempre antes de CVE.</li> </ul>
	<b>Riesgo tromboembólico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticoagulación en FA, independientemente de CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc.</li> <li>- Considerar anticoagulación en RS en casos seleccionados si disfunción auricular.</li> </ul>
	<b>Trastornos de conducción</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Implante de marcapasos según indicaciones estándar.</li> <li>- Valorar TRC si alta tasa de estimulación ventricular prevista (&gt;40%)</li> </ul>
	<b>Arritmias ventriculares</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Implante de DAI en prevención secundaria.</li> <li>- DAI en prevención primaria no recomendado. Individualizar indicación.</li> </ul>
<b>TRATAMIENTO ESPECÍFICO</b>	<b>ATTRwt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tafamidis</li> <li>- Diflunisal <i>off-label</i>.</li> </ul>
	<b>ATTRv con afectación cardíaca sin neuropatía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tafamidis</li> <li>- Diflunisal <i>off-label</i>.</li> </ul>
	<b>ATTRv con afectación cardíaca con neuropatía</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tafamidis</li> <li>- Patisiran</li> <li>- Inotersen.</li> <li>- Diflunisal <i>off-label</i>.</li> </ul>

**Figuras.**

**Figura 1. Criterios de diagnóstico invasivo y no invasivo en AC.**

**Figura 2. Algoritmo de aproximación diagnóstica.**

## Referencias

1. Garcia-Pavia P, Tome-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:797-808.
2. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2017;135:1357-77.
3. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018;25:215-9.
4. Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70:991-1004.
5. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:507-15.
6. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585-94.
7. Lo Presti S, Horvath SA, Mihos CG, Rajadhyaksha C, McCloskey V, Santana O. Transthyretin Cardiac Amyloidosis as Diagnosed by 99mTc-PYP Scanning in Patients with Acute Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Crit Pathw Cardiol*. 2019;18:195-9.
8. Castano A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38:2879-87.
9. Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, Milandri A, Marzocchi A, Marrozzini C, et al. Coexistence of Degenerative Aortic Stenosis and Wild-Type Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:325-7.
10. Scully PR, Treibel TA, Fontana M, Lloyd G, Mullen M, Pugliese F, et al. Prevalence of Cardiac Amyloidosis in Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:463-4.
11. Mohamed-Salem L, Santos-Mateo JJ, Sanchez-Serna J, Hernandez-Vicente A, Reyes-Marle R, Castellon Sanchez MI, et al. Prevalence of wild type ATTR assessed as myocardial uptake in bone scan in the elderly population. *Int J Cardiol*. 2018;270:192-6.
12. Gonzalez-Lopez E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38:1895-904.
13. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
14. Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013;34:520-8.
15. Ripoll-Vera T, Buades J, Cisneros E, Gomez Y, Nunez J, Raya M. Cardiac Involvement in a Patient Cohort With Val30Met Mutation Transthyretin Amyloidosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2019;72:92-4.
16. Buxbaum JN, Ruberg FL. Transthyretin V122I (pV142I)\* cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. *Genet Med*. 2017;19:733-42.
17. Dzungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012;98:1546-54.
18. Lopez-Sainz A, de Haro-Del Moral FJ, Dominguez F, Restrepo-Cordoba A, Amor-Salamanca A, Hernandez-Hernandez A, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among

- elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders. *Amyloid*. 2019;26:156-63.
19. Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*. 2016;37:1826-34.
  20. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, 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(8).
  21. Barge-Caballero G, Gargallo-Fernandez P, Barge-Caballero E, Crespo-Leiro MG. *Lancet*. 2019;393(10173):e32
  22. Westermark P, Westermark GT, Suhr OB, Berg S. Transthyretin-derived amyloidosis: probably a common cause of lumbar spinal stenosis. *Ups J Med Sci*. 2014;119:223-8.
  23. Bequignon E, Guellich A, Barthier S, Raynal M, Pruliere-Escabasse V, Canoui-Poitrine F, et al. How your ears can tell what is hidden in your heart: wild-type transthyretin amyloidosis as potential cause of sensorineural hearing loss in elderly-AmyloDEAFNESS pilot study. *Amyloid*. 2017;24:96-100.
  24. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. Heart Failure Resulting From Age-Related Cardiac Amyloid Disease Associated With Wild-Type Transthyretin: A Prospective, Observational Cohort Study. *Circulation*. 2016;133:282-90.
  25. Zegri-Reiriz I, de Haro-Del Moral FJ, Dominguez F, Salas C, de la Cuadra P, Plaza A, et al. Prevalence of Cardiac Amyloidosis in Patients with Carpal Tunnel Syndrome. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019;12:507-13.
  26. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2872-91.
  27. Lopez-Sainz A, Hernandez-Hernandez A, Gonzalez-Lopez E, Domínguez F, Restrepo-Cordoba MA, Cobo-Marcos M, et al. Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. *Rev Esp Cardiol*. 2020 Apr 18:S1885-5857(20)30098-0. doi: 10.1016/j.rec.2019.12.020. Online ahead of print.
  28. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017;38:1905-8.
  29. Sayago I, Krsnik I, Gomez-Bueno M, Garcia-Pavia P, Jaramillo N, Salas C, et al. Analysis of diagnostic and therapeutic strategies in advanced cardiac light-chain amyloidosis. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35:995-1002.
  30. Palladini G, Russo P, Bosoni T, Verga L, Sarais G, Lavatelli F, et al. Identification of amyloidogenic light chains requires the combination of serum-free light chain assay with immunofixation of serum and urine. *Clin Chem*. 2009;55:499-504.
  31. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404-12.
  32. Conceicao I, Coelho T, Rapezzi C, Parman Y, Obici L, Galan L, et al. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis - understanding the impact of management and disease progression. *Amyloid*. 2019;26:103-11.
  33. 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;68:1014-20.
  34. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39:2799-806.
  35. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med*. 2008;358:615-24.
  36. Aus dem Siepen F, Hein S, Bauer R, Katus HA, Kristen AV. Standard heart failure medication in cardiac transthyretin amyloidosis: useful or harmful? *Amyloid*. 2017;24(sup1):132-3.

37. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;63:1285-8.
38. Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, Lin G, Boilson B, Clavell A, et al. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid*. 2018;25:86-92.
39. Swiecicki PL, Edwards BS, Kushwaha SS, Dispenzieri A, Park SJ, Gertz MA. Left ventricular device implantation for advanced cardiac amyloidosis. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32:563-8.
40. Kristen AV, Kreusser MM, Blum P, Schonland SO, Frankenstein L, Dosch AO, et al. Improved outcomes after heart transplantation for cardiac amyloidosis in the modern era. *J Heart Lung Transplant*. 2018;37:611-8.
41. Longhi S, Quarta CC, Milandri A, Lorenzini M, Gagliardi C, Manuzzi L, et al. Atrial fibrillation in amyloidotic cardiomyopathy: prevalence, incidence, risk factors and prognostic role. *Amyloid*. 2015;22:147-55.
42. Mints YY, Doros G, Berk JL, Connors LH, Ruberg FL. Features of atrial fibrillation in wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: a systematic review and clinical experience. *ESC Heart Fail*. 2018;5:772-9.
43. El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, Ammash NM, White RD, Hodge DO, et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:589-97.
44. Martinez-Naharro A, Gonzalez-Lopez E, Corovic A, Mirelis JG, Baksi AJ, Moon JC, et al. High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:1733-4.
45. Tan NY, Mohsin Y, Hodge DO, Lacy MQ, Packer DL, Dispenzieri A, et al. Catheter Ablation for Atrial Arrhythmias in Patients With Cardiac Amyloidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2016;27:1167-73.
46. Donnellan E, Elshazly MB, Vakamudi S, Wazni OM, Cohen JA, Kanj M, et al. No Association Between CHADS-VASc Score and Left Atrial Appendage Thrombus in Patients With Transthyretin Amyloidosis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5:1473-4.
47. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013;34:2281-329.
48. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, Chemla D, Bennani SL, Sebag C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm*. 2012;9:1069-75.
49. Donnellan E, Wazni OM, Saliba WI, Baranowski B, Hanna M, Martyn M, et al. Cardiac devices in patients with transthyretin amyloidosis: Impact on functional class, left ventricular function, mitral regurgitation, and mortality. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2019;30:2427-32.
50. John RM, Stern DL. Use of Implantable Electronic Devices in Patients With Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol*. 2020;36:408-15.
51. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, Wijayatunga P, Stangou A, Pena JR, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation*. 2015;99:1847-54.
52. Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. *Liver Transpl*. 2015;21:282-92.
53. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:11-21.
54. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379:22-31.

55. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, Gonzalez-Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019;139:431-43.
56. Miroy GJ, Lai Z, Lashuel HA, Peterson SA, Strang C, Kelly JW. Inhibiting transthyretin amyloid fibril formation via protein stabilization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:15051-6.
57. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007-16.
58. Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, et al. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation*. 2020.
59. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2658-67.
60. Lohrmann G, Pipilas A, Mussinelli R, Gopal DM, Berk JL, Connors LH, et al. Stabilization of Cardiac Function With Diflunisal in Transthyretin (ATTR) Cardiac Amyloidosis. *J Card Fail*. 2019.
61. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:285-95.