



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE  
CARDIOMIOPATÍA AMILOIDE POR TRANSTIRETINA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

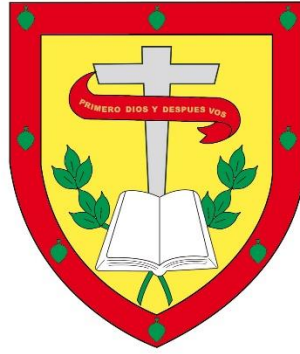
**AUTOR: JOSAFAT JOEL NARANJO BASTIDAS**

**DIRECTOR: ALEIFEL ANTONIO ESQUEDA JIMÉNEZ**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**“ACTUALIZACIÓN EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE  
CARDIOMIOPATÍA AMILOIDE POR TRANSTIRETINA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JOSAFAT JOEL NARANJO BASTIDAS**

**DIRECTOR: ALEIFEL ANTONIO ESQUEDA JIMÉNEZ**

**CUENCA - ECUADOR**

**2024**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**

## DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

**Josafat Joel Naranjo Bastidas** portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º **0953387107**. Declaro ser el autor de la obra: **“Actualización en el diagnóstico y tratamiento de cardiomiopatía amiloide transtiretina”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **19 de febrero del 2024**

F: .....  
  
**Josafat Naranjo**  
C.I. **0953387107**

### CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "Actualización en el diagnóstico y tratamiento de cardiomiopatía amiloide transtiretina" realizado por Josafat Joel Naranjo Bastidas con documento de identidad No. 0953387107, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 19 de febrero del 2024

Dr. Aleifel Esqueda

MÉDICO INTERNA  
Ses. Secv: 8621126151  
MSE: 0151836988

F: .....

Dr. Aleifel Antonio Esqueda  
DIRECTOR / TUTOR

**DEDICATORIA**

Dedicó mi tesis en primer lugar a Dios, que me ha dado la sabiduría y la perseverancia para poder estudiar la carrera de medicina. En segundo lugar, se la dedicó a mis padres Víctor Naranjo y Glenda Bastidas por su apoyo incondicional en los diferentes aspectos como morales y económicos en el transcurso de culminar mi carrera y por último a mis hermanos y otros familiares porque siempre estuvieron presentes y pendiente de mi bienestar en los años que cursé mi carrera universitaria.

## **AGRADECIMIENTO**

En primer lugar, agradezco a la Universidad Católica de Cuenca por haberme instruido y guiado para estudiar la carrera de medicina, así como los varios docentes que aportaron con sus conocimientos y apoyo para seguir aprendiendo día a día.

También quiero agradecer a mi director de tesis, el Dr. Aleifel Antonio Esqueda por brindarme su capacidad y conocimientos investigativos, así como su guía y comprensión en la culminación de mi proyecto de titulación.

Para finalizar, agradezco a mis padres por todo su apoyo tanto moral, emocional y económico por lo cual ha sido posible terminar y presentar mi investigación.

## 1. RESUMEN

**Introducción:** La cardiomiopatía amiloide transtiretina es una de las presentaciones más comunes de amiloidosis sistémica que se caracteriza por la acumulación de fibras amiloides en el músculo cardíaco por causas de una proteína mal plegada llamada transtiretina, provocando una miocardiopatía de carácter restrictivo.

**Objetivo general:** Describir la actualización en el diagnóstico y tratamiento de cardiomiopatía amiloide transtiretina.

**Metodología:** Esta investigación es un tipo de estudio descriptivo y narrativo, el cual se llevó a cabo mediante la búsqueda de artículos que cumplan con los criterios de exclusión y esta se realizó mediante los siguientes buscadores: Scopus, Scielo, Pubmed y Web of Science, la búsqueda se limitará al período de los últimos 5 años. Se tomó en cuenta las siguientes palabras claves: cardiomiopatía amiloide transtiretina, amiloidosis, eficacia, beneficios, diagnóstico, tratamiento, tafimidis, insuficiencia cardíaca. Se realizará la combinación de estas a través de los operadores booleanos “And”, “Or” y “Not”, en idiomas inglés y español.

**Resultados:** La actualización de métodos como la gammagrafía con tecnecio y resonancia son útiles para detectar la cardiomiopatía amiloide transtiretina en estadios precoces. Además, el tratamiento con tafimidis reduce la mortalidad y el ingreso intrahospitalario en complicaciones de la enfermedad.

**Palabras clave:** Amiloidosis cardíaca transtiretina, insuficiencia cardíaca, diagnóstico por imagen, Tratamiento Biológico.

## **2. ABSTRACT**

**Introduction:** Transthyretin amyloid cardiomyopathy is one of the most common presentations of systemic amyloidosis characterized by the accumulation of amyloid fibers in the cardiac muscle due to a misfolded protein called transthyretin, causing a restrictive cardiomyopathy.

**Objective:** To describe the update in the diagnosis and treatment of transthyretin amyloid cardiomyopathy

**Methodology:** This research is a descriptive and narrative study, which was carried out by searching for articles that met the exclusion criteria and using the following search engines: Scopus, SciELO, PubMed, and Web of Science. The search was limited to the last five years. The following keywords were considered: transthyretin amyloid cardiomyopathy, amyloidosis, efficacy, benefits, diagnosis, treatment, tafamidis, and heart failure. These were combined using the Boolean operators “And,” “Or,” and “Not” in English and Spanish languages.

**Results:** Updated methods such as technetium scintigraphy and resonance imaging help detect transthyretin amyloid cardiomyopathy in its early stages. Furthermore, treatment with tafamidis reduces mortality and hospital admission due to complications of the disease.

**Keywords:** Transthyretin cardiac amyloidosis, heart failure, imaging diagnosis, Biological Treatment.

### 3. ÍNDICE

1. RESUMEN.....	7
2. ABSTRACT .....	8
3. ÍNDICE .....	9
4. INTRODUCCIÓN .....	10
5. MÉTODOLÓGÍA .....	11
6. OBJETIVOS.....	13
7. MARCO TEORICO.....	14
7.1. Definición de cardiomiopatía amiloide transtiretina.....	14
7.2. Fisiopatología de la cardiomiopatía amiloide transtiretina (ATTR).....	14
7.3. Etiología.....	14
7.3.1 Amiloidosis cardiaca TTR no hereditaria (ATTR-wt) .....	14
7.3.2 Amiloidosis cardiaca TTR hereditaria (ATTR-h) .....	15
7.4. Manifestaciones clínicas .....	16
7.5. Diagnóstico .....	18
7.5.1 Métodos no invasivos .....	18
7.5.2 Métodos invasivos .....	22
7.6. Tratamiento .....	23
7.6.1 Agentes modificadores de la enfermedad.....	23
7.6.2 Estabilizadores de la transtiretina .....	25
7.6.3 Manejo de la insuficiencia cardiaca.....	26
7.6.4 Control de las arritmias.....	26
8. RESULTADOS.....	28
8.1.Tabla 1. Diagnóstico por imágenes en miocardiopatía por amiloidosis transtiretina ... ..	28
8.2. Tabla 2. Nuevos tratamientos en miocardiopatía amiloide transtiretina.....	31
9. DISCUSIÓN.....	32
10. CONCLUSIONES .....	34
11. BIBLIOGRAFÍA .....	36

#### 4. INTRODUCCIÓN

La cardiomiopatía amiloide transtiretina (CA-TTR) es una de las presentaciones más comunes de amiloidosis sistémica que se caracteriza por la acumulación de fibras amiloides en el músculo cardíaco por causas de una proteína mal plegada llamada transtiretina provocando una miocardiopatía de carácter restrictivo (1,2). Según un ensayo clínico realizado en el año 2020 en el subtipo amiloidosis transtiretina wild type o natural (ATTR-wt) presentaba una prevalencia del 13% como la principal causa de la insuficiencia cardíaca en pacientes mayores de 60 años (2). Es difícil establecer la prevalencia a nivel mundial debido a que la enfermedad es subdiagnosticada e infrecuente; sin embargo, se estima que se presenta un caso por cada 100.000 habitantes (1,6).

Por lo general, la amiloidosis se presenta en la tercera y cuarta década de vida cuando es hereditaria y después de los 60 años si es el subtipo natural. Las manifestaciones clínicas podrían presentarse con neuropatía periférica y anomalías cardíacas como miocardiopatía restrictiva o disfunción sistólica (4,5). En este tipo de amiloidosis es muy frecuente que el corazón sea el único afectado, pero en algunos casos se han visto involucrados ligamentos y los espacios Tenosinoviales causando síndrome de túnel carpiano (5).

Esta patología suele ser subdiagnosticada debido a que es una enfermedad poco frecuente y a su naturaleza, ya que se presenta de manera habitual en edades avanzadas y en coexistencia de otras comorbilidades cardiovasculares (4-6). Por esta razón que las herramientas diagnósticas han obtenido importantes avances entre ellas se encuentran la resonancia magnética cardiovascular, la cintigrafía ósea con Tc99 y pirofosfatos, mapeo genético familiar y biomarcadores. El objetivo de estas nuevas técnicas es obtener un diagnóstico precoz y definitivo para mejorar la atención integral del paciente (6).

En la actualidad, el manejo terapéutico suele basarse en el soporte de la insuficiencia cardiaca y el tratamiento específico para detener el progreso de la cardiomiopatía en el subtipo amiloide transtiretina (7). Es por eso que se busca detallar los fármacos más novedosos utilizados en la actualidad, los cuales tienen mecanismos de acción orientados al bloqueo de las proteínas. Actualmente en las guías europeas recomiendan el uso del tafimidis en pacientes con amiloidosis transtiretina no hereditaria. El cual ha demostrado la disminución de los síntomas, complicaciones y la mortalidad (2,6).

El presente estudio tiene como objetivo dar a conocer la actualización de métodos diagnósticos y tratamientos que ayudarían al mejorar la calidad vida en pacientes que está padeciendo esta cardiomiopatía amiloide y evitar futuras complicaciones basado en la evidencia bibliográfica.

## **5. METODOLOGÍA**

### **Tipo de estudio**

Se trató de un estudio no experimental de tipo descriptivo, revisión narrativa.

**Criterios de elegibilidad:** Para la elección de los artículos se tomó en consideración aquellos estudios primarios que reportaban la actualización en métodos diagnósticos y tratamientos en cardiomiopatía amiloide transtiretina, además se incluyeron estudios cuantitativos como revisiones sistemáticas y ensayos clínicos. Se excluyeron estudios secundarios y artículos que mencionen otro tipo de cardiomiopatías amiloides. Se seleccionaron artículos publicados en revistas de alto impacto en los últimos 5 años, el lenguaje de inclusión fue inglés/español.

**Fuentes de información:** las fuentes de información a utilizar fueron buscadores científicos disponibles en la web, con la finalidad de describir la bibliografía asociada nueva vista del métodos diagnósticos y tratamiento para cardiomiopatía transtiretina, esta se realizará mediante los siguientes buscadores: Scopus, Scielo, Pubmed y Web of Science, la búsqueda se limitó al período de los últimos 5 años.

**Estrategia de búsqueda:** con la utilización de los buscadores previamente descritos se realizó la búsqueda científica, la cual se tomó en cuenta las siguientes palabras claves: cardiomiopatía amiloide transtiretina, amiloidosis, eficacia, beneficios, diagnóstico, tratamiento, tafamidis, se realizará la combinación de estas a través de los operadores booleanos “And”, “Or” y “Not”, en idiomas inglés y español.

**Selección de fuentes de evidencia:** Se obtuvieron un total de 31 artículos los cuales fueron analizados rigurosamente por medio de la lectura y verificación del título y resumen, y, cuando fueron pertinentes para el estudio, se incluyeron según cumplieron con los criterios de elegibilidad.

## **6. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir la actualización en el diagnóstico y tratamiento de cardiomiopatía amiloide transtiretina.

### **Objetivos específicos:**

- Detallar los nuevos métodos diagnósticos por imagen presentes en cardiomiopatía amiloide.
- Exponer los nuevos tratamientos presentes como terapia para cardiomiopatía amiloide

## **7. MARCO TEORICO**

### **7.1. Definición de cardiomiopatía amiloide transtiretina**

También conocida como amiloidosis cardiaca transtiretina (TTR) es una patología sistémica e infiltrativa grave que suele progresar de manera rápida, la cual produce una acumulación anormal de fibras de una proteína llamada transtiretina en el corazón (1,2). Este trastorno puede darse por herencia produciendo una alteración genética o también puede existir otro factor como la edad que desencadena la degeneración en la síntesis de la transtiretina. Existen mucho más de 30 precursores de proteínas causantes de amiloidosis y tan solo 9 de estas pueden causar alteraciones a nivel cardiaco (3,4).

### **7.2. Fisiopatología de la cardiomiopatía amiloide transtiretina (ATTR)**

La CA-TTR es causada por la acumulación de fibras amiloides transtiretina (TTR) en las fibras miocárdicas. La TTR, también denominada prealbúmina, principalmente se sintetiza a nivel hepático, aunque también se produce en menor cantidad en los plexos coroideos y en el epitelio de la retina (5,8). Esta proteína posee una configuración tetramérica la que le permite el transporte de tiroxina y otras proteínas que se adhieren al retinol, por eso se le da el nombre de transtiretina. La TTR tiene la capacidad de separarse en Dímeros y monómeros que pueden acumularse y formar fibrillas amiloides que se unen al tejido cardiaco o de diferentes órganos (4,9).

### **7.3. Etiología**

#### **7.3.1 Amiloidosis cardiaca TTR no hereditaria (ATTR-wt)**

Mencionada comúnmente como la cardiomiopatía amiloide senil, se da mayoritariamente en pacientes adultos mayores desde los 60 hasta los 80 años (9). Este tipo de amiloidosis corresponde a la forma más común de presentación, excluyendo a los otros tipos de

amiloidosis como por ejemplo por cadenas livianas (CA-AL) (7,9). A pesar de que existen más de 30 tipos de proteínas que pueden generar amiloidosis, aún se desconoce la razón por la cual la transtiretina comienza a inestabilizarse y generan una sobre agregación en los órganos. La hipótesis más aceptada se relaciona a una degeneración por la edad (10).

La prevalencia de la ATTR-wt aún no presenta valores exactos. Sin embargo, existe la sospecha de ser una enfermedad subdiagnosticada y que algunos casos no sean reportados adecuadamente posicionándose como la causa de amiloidosis cardiaca más frecuente, existen datos que respaldan esta hipótesis: la prevalencia es mayor al 25% en autopsias que se realizaron en pacientes mayores de 80 años y en las autopsias realizadas en pacientes con IC con fracción de eyección preservada cerca del 5% presentaban depósitos graves de TTR (10).

La ATTR-wt se caracteriza por ser una enfermedad esporádica con predominio de sexo masculino, su prevalencia constituye entre 89 y 98 % de los estudios realizados. En la actualidad se ha observado que el número de casos en mujeres ha aumentado; en un estudio realizado en España cerca del 20% de la población con diagnóstico de ATTR-wt eran de sexo femenino y en otros estudios realizado en autopsias sugieren que la enfermedad en mujeres puede ser más elevada de lo que se ha publicado (10).

### **7.3.2 Amiloidosis cardiaca TTR hereditaria (ATTR-h)**

La ATTR-h es una patología de carácter genético autosómico dominante, generalmente se da secundaria a una mutación en la síntesis de la TTR que produce una disociación de los dímeros y monómeros con una estabilidad baja que se unen a fibrillas amiloides las cuales se acumulan en el corazón, nervios y otros órganos (1,10). En esta presentación hereditaria, el cromosoma 18 es donde se va a localizar el gen TTR, del cual según

estudios existen más 120 mutaciones que intervienen en la síntesis proteica de TTR con potencial amiloidogénico. Por lo general, los síntomas y signos que padecen estos pacientes suelen ser similares que la amiloidosis TTR no hereditaria; sin embargo, se evidencia un mayor daño a nivel neurológico con presentación de disfunción autonómica (3,11) .

Datos actualizados demuestran que ATTR-h está caracterizada por una mayor afectación neurológica y cardíaca que la de tipo natural debido mutaciones genéticas precoces. Una variante genética es el Val50Met que se encuentra presente de manera endémica en varios países como Suecia, España, Japón y Portugal. Este tipo de mutación se va a caracterizar por su presentación en edades precoces menores de 50 años, comenzado con daño neurológico, pero en su presentación tardía en mayores de 50 años se presenta con mayor afectación cardíaca (11).

Otras variantes responsables en la mayoría de los casos son: la Val30Met, que es la causa más común que presenta polineuropatía amiloide familiar y disfunción autonómica sin afectación cardíaca; Thr60Ala esta se presenta exclusivamente con cardiomiopatía restrictiva con falla cardíaca y alteración en sistema de conducción eléctrica del corazón, alteraciones autonómicas y neuropatía periférica. Estas alteraciones se pueden presentar en la tercera o cuarta década de vida, comenzando con afectación neurológica y progresando hasta afectaciones cardíacas, provocando insuficiencia cardíaca y daño valvular (11).

#### **7.4. Manifestaciones clínicas**

Las guías clínicas han incluido a la amiloidosis cardíaca TTR dentro de las cardiomiopatías de carácter restrictivo. Donde su forma de presentación clásica en la

insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada. Sin embargo, se puede presentar otras manifestaciones cardiovasculares como daño valvular, disfunción sistólica, afectaciones en los vasos, incluso en el sistema de conducción eléctrico del corazón (12).

También se ha evidenciado la hipertrofia ventricular izquierda dentro del 5% de pacientes que presentaron amiloidosis TTR hereditaria que estuvieron dentro de un rango mayor a 15 mm el cual es el límite considerado para el diagnóstico de hipertrofia ventricular en el ecocardiograma. En pacientes con amiloidosis TTR no hereditaria presentaron estenosis aórtica de bajo flujo y bajo gradiente con fracción de eyección reducida en el ventrículo izquierdo; por lo general, esto se asocia a un mal pronóstico de insuficiencia cardiaca con elevación de la mortalidad y una respuesta desfavorable al reemplazo valvular aórtico (13,14).

Es muy frecuente que algunos de los pacientes pueden presentar síncope cuando ellos realizan ejercicio y esfuerzo físico debido a su volumen de eyección relativamente en valores normales, se puede acompañar con hipotensión arterial, lo que dificulta en manejo de la insuficiencia cardiaca (15). Por lo general, los signos y síntomas suelen ser similares en ambas presentaciones de la enfermedad, tanto la natural como la hereditaria. Sin embargo, la ATTR-wt presenta mayores alteraciones neurológicas mientras que la ATTR-h puede presentar polineuropatías sensitivas y motoras; se puede añadir síntomas sugestivos de disfunción autonómica como lo son disfunción eréctil, incontinencia urinaria e hipotensión ortostática (15).

## 7.5. Diagnóstico

Es común que el diagnóstico de la CA-TTR esté basado mediante el estudio histológico demostrando fibras amiloides, seguido de la identificación de la transtiretina como una proteína precursora. Sin embargo, en la actualidad también se puede conseguir un diagnóstico mediante técnicas no invasivas (16).

### 7.5.1 Métodos no invasivos

**Biomarcadores:** El nivel de troponinas puede presentarse de manera habitual leve o moderadamente elevadas sobre todo en pacientes que presentan de manera crónica la enfermedad lo cual podría estar relacionado con el grado de infiltración de contenido amiloide en el miocardio (17,18).

**Electrocardiograma:** Presenta un rol significativo para una guía diagnóstica unos de sus patrones más vistos es un pseudoinfarto. Cerca de un 50% de los pacientes pueden cumplir ciertos criterios de bajo voltaje (amplitud QRS  $< 0.5\text{mV}$  en las derivadas de las extremidades o  $< 1\text{mV}$  en las derivadas precordiales) lo que señale una hipertrofia de ventrículo izquierdo que junto con el ecocardiograma da un sello patognomónico de esta patología (19). Esto puede explicar por qué el engrosamiento de la pared y el séptum ventricular se da por infiltración amiloide en el miocardio más no por hipertrofia de los cardiomiocitos (18,19).

**Ecocardiograma:** Es una técnica clínica de fácil disponibilidad y económica para observar alguna sospecha diagnóstica por infiltraciones de fibrillas amiloides dentro de las cámaras cardíacas, sobre todo en el área ventricular y en las válvulas. Por lo general, la fracción de eyección se mantiene preservada en la fase aguda de la enfermedad, mientras que la disfunción sistólica progresa a medida que aumenta el depósito de fibrillas amiloides en el miocardio (20).

El ecocardiograma puede proporcionar las primeras sospechas de CA-TTR debido a los depósitos de fibras amiloides que van ocupando las cámaras cardiacas iniciando principalmente por los ventrículos y válvulas. Los hallazgos imagenológicos más relevantes son: el engrosamiento de las paredes ventriculares asimétricas, hipertrofia del séptum mayor de 12 mm, cavidades ventriculares sin dilatación, engrosamientos de las válvulas, dilatación auricular y aspecto granuloso del miocardio. Cuando predomina el depósito amiloide en el espacio intersticial de los segmentos basales del miocardio respetando los segmentos apicales, se puede observar una imagen con una deformación menor de los segmentos comprometidos, lo que se denomina como el signo de la bandera japonesa en una relación de  $>2:1$  apical/basal (20).

**Resonancia nuclear magnética:** Este examen puede entregar una información más precisa acerca de la función y estructura cardiaca con ciertas ventajas por encima del ecocardiograma, revelando la diferencia de miocardiopatía amiloide con otro tipo de miocardiopatías. Sin embargo, no puede diferenciar una miocardiopatía amiloide por transtiretina de otro tipo de amiloidosis cardiacas, como lo es la amiloidosis por cadenas livianas (21,22).

Existen patrones para valorar la CA-TTR mediante el realce tardío de gadolinio: primero es ausente, subendocárdico difuso y transmural cuando progresa la enfermedad. De manera adicional, en cuanto aumenta el número de depósitos de fibras en el tejido extracelular, como sucede en cardiomiopatía amiloide (CA), aumenta también las concentraciones de gadolinio en estos lugares (22).

En los últimos años, se ha tomado en cuenta la cuantificación de las secuencias paramétricas como son la valoración de las propiedades del miocardio que se dan

mediante la medición de los tiempos de relajación longitudinal (T1) y transversal (T2). Los parámetros normales de la secuencia T1 dependen de la intensidad del campo magnético del equipo con el que se realiza y el momento del ciclo cardiaco en que se toma la imagen (22).

Por ejemplo, en el mapeo T1 el intervalo del tiempo de relajación longitudinal suele aumentar de manera notable cuando se presenta fibras amiloides en el intersticio siendo el peor de los casos la CA. Su rango normal es  $960 \pm 30$  ms, en la actualidad se describieron valores que sobrepasan 1164 ms presentan un valor predictivo positivo del 98%, mientras que valores menores del 1036 ms presentan un valor predictivo negativo del 95% (21,22).

Otro elemento que se debe considerar que es de importancia para el diagnóstico y seguimiento del paciente es el cálculo del Volumen Extra Celular (VEC), se da por la derivación entre T1 nativo, el T1 post- contraste del gadolinio y los valores del hematocrito, con valores normales del 25%. Por lo general, en pacientes con CA-TTR presentan aumento en el VEC debido a las deposiciones de las fibras amiloides. El cálculo del riesgo relativo mortalidad aumenta 1,2% por cada 59 ms que aumenta en la ponderación T1 y el 3% en el cálculo del VEC (22).

**Cintigrafía ósea con bifosfonatos:** Es un método actualizado útil para diagnóstico específico de amiloidosis TTR. Utiliza un mecanismo que mide ciertos marcadores óseos como el pirofosfato (PYD) y el tecnecio 99 que se encuentran acumulados en esta enfermedad. Se mide mediante una escala visual llamada Perugini la cual compara la captación de los marcadores óseos a nivel cardiaco con el de las costillas (23).

La escala de Perugini se va a clasificar en 4 grados: el primero es el grado 0 que no presenta captación cardiaca y captación ósea normal, el grado 1 captación cardiaca leve

o inferior a la captación ósea, grado 2 captación cardiaca similar a la captación ósea, grado 3 captación cardiaca mayor que la captación ósea, con baja o nada captación de las costillas. Un método que complementa la valoración de este examen es la relación de la captación del radiotrazador a nivel cardiaco con la región pulmonar contralateral (H/CL). Por ejemplo, si los resultados son grado 2 o 3 en escala de Perugini y una relación  $H/CL > 1,5$  con ausencia de proteínas monoclonales en sangre y orina, se puede sugerir una especificidad cercana al 100% (23).

La cintigrafía ósea es un método sensible para el diagnóstico de amiloidosis transtiretina, sin embargo, su especificidad baja si se sospecha de amiloidosis por cadenas livianas, pues en algunos casos existen pacientes con CA- AL que presentan captación cardiaca del PYD. Esta técnica se reconoce como un método seguro y no invasivo antes de realizar la biopsia cardiaca (23).

**Evaluación genética familiar:** En los pacientes diagnosticados con CA-ATTR es necesario realizar un estudio genético sin importar en rango de edad en que presenta, dado que se han reportado casos de ATTR-h incluso en edades avanzadas. La diferenciación diagnóstica entre los dos tipos de presentación de la CA-TTR es de vital importancia, ya que implica indicaciones terapéuticas y valorización pronóstica.

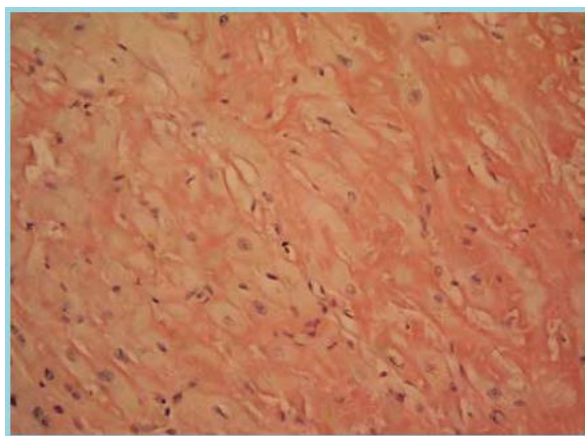
Si un familiar en primer grado presenta ATTR-h las posibilidades de heredar esta alteración genética son del 50%. Es común que esta patología se presenta en la edad adulta, es por eso que no se recomienda el estudio genético en menores debido a que no presenta validez diagnóstica. Las guías europeas recomiendan este estudio al inicio de la edad adulta, el cual puede tener implicaciones en la orientación profesional o vida reproductiva del paciente (24).

### 7.5.2 Métodos invasivos

**Biopsia Endomiocárdica (BEM):** Es el Gold estándar para el diagnóstico de miocardiopatía amiloide, la cual permite observar mediante la tinción por el colorante rojo Congo dando un aspecto rojo pardo que bajo una luz reflectora se torna de un color verde manzana. Para la diferenciación del tipo de proteína precursora se utiliza la inmunohistoquímica o espectrometría (24,25).

La BEM tiene un mejor rol diagnóstico cuando se trata de cardiomiopatía amiloide de cadenas ligeras debido a la baja especificidad y sensibilidad de la cintigrafía ósea que posee esta técnica en esta presentación. Sin embargo, no es así para CA-TTR, ya que la cintigrafía ósea presenta una alta especificidad y sensibilidad, por esta razón la BEM se reserva específicamente bajo 2 condiciones: la falta de disponibilidad de la cintigrafía ósea y cintigrafía ósea negativa con sospecha clínica y diagnóstica de CA-TTR. El riesgo es muy bajo y margen de error del muestreo es escaso y poco probable, el único problema es que no puede diferenciar el subtipo de ATTR que puede presentar el paciente (25).

**Fig. 1** Prueba histológica de biopsia Endomiocárdica



Tejido miocárdico teñido con Rojo Congo en un paciente con amiloidosis cardíaca bajo luz del microscopio.

Fuente: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602021000200148>

## **7.6. Tratamiento**

Se establece tres pautas fundamentales para el manejo la primera es una terapia modificadora de la enfermedad, manejo de insuficiencia cardiaca y el control de arritmias (26).

### **7.6.1 Agentes modificadores de la enfermedad**

Se pueden considerar el trasplante hepático-cardíaco, el cual es uno de los más antiguos se ha utilizado desde el año 1990 y el cual presentado una disminución de la acumulación de TTR (27,28). También están los fármacos inhibidores de la expresión génica TTR, dentro de estos fármacos se encuentran el Patisirán e Inotersén lo cuales ya han sido aprobados por la FDA como alternativa terapéutica contra amiloidosis TTR mostrando mejorías a nivel cardíaco. Recientemente, ha entrado al mercado el tafimidis un fármaco aprobado por la agencia de medicina europeas el cual paso la fase de estudio III de un ensayo clínico mostrando una reducción en el número de hospitalizaciones (29).

### **Trasplante hepático**

El trasplante hepático (TH) aislado o en combinación con el cardíaco se ha empleado como principal método como eliminación de fuente precursora de TTR. Según el registro a nivel mundial cerca de 2000 pacientes se han realizado TH alrededor de 20 países. El éxito de la intervención quirúrgica reportada en pacientes con mutación Val30Met y patología neurológica es mayor del 50% a los 20 años. Estos resultados favorables se respaldan en una selección de pacientes según parámetros como la edad, tipo de mutación y el grado de la enfermedad (29).

Por esta razón, es una de las técnicas más recomendadas para pacientes jóvenes con mutaciones Val30Met y estadios precoces de la enfermedad. Sin embargo, existen ciertas

limitaciones que se basan principalmente en la falta de donantes, terapia inmunosupresora de por vida, edad avanzada y resultados desfavorables de mutaciones no Val30Met. Además, añadimos la teoría de supresión de la proteína mutada, la cual se ve afectada por un depósito constante de TTR nativa después del trasplante, cuya etiología aún se desconoce con exactitud. Debido a la mejor comprensión de la fisiopatología de la enfermedad y las limitaciones que presenta el trasplante hepático, se han desarrollado diversos tipos de fármacos que complementan el control de la enfermedad (29,30).

### **Inhibidores de la síntesis transtiretina**

Se conocen también como silenciadores genéticos de TTR los más comunes son el Inotersén y patisirán los cuales tiene la capacidad de reducir la concentración de proteína TTR circulantes en el tejido cardiaco retrasando la progresión de la enfermedad. Estos dos fármacos han sido aprobados en pacientes con neuropatía por ATTR-h que se encuentren en estadios I Y II tras demostrar resultados favorables en ensayos clínicos. En una subpoblación con ATTR-h el patisirán presento beneficios cuando se analizaron los biomarcadores y estudios ecocardiográficos con reducción del grosor de la pared ventricular media, mejoría del strain global y aumento del gasto cardiaco después de los 18 meses de su uso (30).

En la actualidad, aún están en estudios clínicos de fase III fármacos como el patisirán en paciente con CA-TTR en cualquiera de sus dos presentaciones; se han creado una nueva generación de fármacos inhibidores como por ejemplo el vutrisirán que tienen la posibilidad de dar una respuesta definitiva acerca del tratamiento con silenciadores genéticos (30,31).

### 7.6.2 Estabilizadores de la transtiretina

El tafimidis un AINE derivado del benzoxazol es un fármaco de administración oral que actúa cuando la tiroxina se une con el tetrámero de TTR, interrumpiendo su degradación a dímeros a su vez impidiendo la cascada de formación amiloidogénica. Fue aprobado por la agencia europea del medicamento (EMA) en el año del 2011 para el tratamiento de polineuropatía por ATTR-h en dosis de 20 mg diarios. La efectividad del fármaco fue demostrada al lograr una estabilidad neurológica en el 60% de los sujetos de pruebas después de 4 años de seguimiento en un ensayo clínico (31).

Hasta ahora, el uso de este medicamento para las afectaciones cardiacas es aún limitado; en un estudio aleatorizado donde se incluyeron pacientes con ATTR-h y ATTR-wt confirmados histológicamente, se administró de manera aleatoria dosis de tafimidis de 20 mg, 80 mg y el placebo. Después de 1 año y 6 meses de seguimiento, se pudo observar una reducción cerca del 30% de la mortalidad por diferentes causas como ingresos hospitalarios y complicaciones cardiovasculares, así como mejoría de la calidad de vida en pacientes con NYHA I y II (31).

Existe otro AINE llamado diflunisal con la capacidad de estabilizar la TTR in vitro. En un estudio que se realizó de manera aleatoria en pacientes con ATTR-h, se administraron 250 mg cada 12 horas de diflunisal el cual demostró una reducción en la progresión del daño neurológico y mejorar la calidad estadística; sin embargo, no mostró cambios significativos con respecto a los estudios ecocardiográficos en los pacientes con cardiomiopatía. A pesar, de los resultados favorables a nivel cardiaco que ha presentado en tratamientos realizados en poblaciones pequeñas. Debido a su naturaleza antiinflamatoria, lo hace un fármaco poco recomendado en pacientes con IC por ATTR, se debe poner especial atención en la función renal, retención de líquidos y complicaciones en pacientes con tratamiento anticoagulante (31).

### **7.6.3 Manejo de la insuficiencia cardiaca**

El pilar fundamental del tratamiento es mantener la euvolemia del paciente controlando el uso de sodio y diuréticos ya sea que esté presente una fracción de eyección preservada o reducida tratando de evitar la hipotensión y el deterioro de la perfusión renal. Por lo general, el tratamiento fundamental de la IC son los diuréticos de ASA como la furosemida que se pueden combinar con tiazidas o antialdosteronicos, estos últimos mencionados se utilizan en dosis bajas para evitar la hipercalemia (30).

Los bloqueadores de los canales de calcio se encuentran estrictamente contraindicados al igual que la digoxina, ya que presentan afinidad a las fibrillas amiloides y riesgo de bloqueos auriculoventriculares. Se recomienda el uso de betabloqueadores con precaución, ya que puede disminuir la frecuencia cardiaca, lo que sería contraproducente para mantener el gasto cardiaco (15,30).

### **7.6.4 Control de las arritmias**

Debido a la falla cardiaca se pueden observar bradiarritmias y arritmias, lo que aumenta la mortalidad en el paciente. Aunque la relación de las arritmias ventriculares y amiloidosis cardiaca ya se conoce, la utilidad de un implante de desfibrilador automático (DAI) aún está en discusión. Por lo general, no se recomienda el uso de un implante de prevención primaria debido a la elevada tasa de muerte súbita en pacientes con actividad eléctrica, pero sin pulso. En el caso de decidir implementar el DAI, se debe preferir la implantación por la vía venosa frente a la opción por vía subcutánea con el objetivo de controlar la capacidad de estimulación; por la razón, que ciertos tipos de bradicardias suelen preceder a algunos casos por muerte súbita en pacientes (30,31).

Se debe tomar en cuenta que el tratamiento debe ser personalizado adecuadamente a las necesidades del paciente. Se ha considerado otro tipo de arritmias como las auriculares por lo cual se establece iniciar terapia profiláctica con anticoagulante orales antagonistas de la vitamina K, no existe suficiente evidencia sobre su efectividad y sus efectos secundarios, por esta razón se debe reducir las dosis si presenta contraindicaciones. En pacientes que presenten disfunción auricular se recomienda la anticoagulación con el uso de un antiarrítmico como la amiodarona que es el fármaco de elección. Se reserva el uso de marcapasos para bloqueos auriculoventriculares (31).

## 8. RESULTADOS

### 8.1. Tabla 1. Diagnóstico por imágenes en miocardiopatía por amiloidosis transtiretina

Autores	Titulo	Año	Tipo de estudio	Resultado	Conclusiones
Felipe Castañía,et.al. (2)	Cardiomiopatía amiloidea por transtiretina: diagnóstico y manejo en la actualidad	2021	Artículo de revisión	En la resonancia magnética en los pacientes se puede calcular el Volumen Extra Celular (VEC), derivado de la relación entre T1 nativo (precontraste), T2 post-contraste de gadolinio y el hematocrito, con un valor normal de 25%. El riesgo relativo de mortalidad aumenta en 1,2 por cada 59 ms de aumento de T1 y de 3% de aumento en el VEC.	La resonancia magnética puede ser un importante método diagnóstico y de seguimiento de la enfermedad diagnosticando si existe fibrosis o acumulación de fibras amiloides incluso el riesgo relativo de la mortalidad en la insuficiencia cardiaca.
A. Yilmaz, et.al. (27)	Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society	2020	Articulo de revision	Con respecto al ecocardiograma estudios reflejan que para valorar la preservación apical con 93% de sensibilidad y 82% de especificidad en contraste a otros controles y pacientes con otras causas de engrosamiento de la pared ventricular por amiloidosis cardiaca.	El ecocardiograma es la herramienta de imagen más utilizada para diagnóstico de enfermedades como la amiloidosis cardiaca sin embargo no es útil en cuanto a reconocer el subtipo de amiloidosis presente el paciente.

Juan p. Costabel.et.al. (4)	Evolución a mediano plazo de pacientes con diagnóstico de cardiopatía amiloidótica por transtiretina	2020	Artículo original (ensayo clínico)	Dentro de los estudios por imagen cerca del 92% de los pacientes se realizaron gammagrafía con bifosfonatos y 26 % se lo realizo junto a una resonancia magnética. Solo el 24% de estos pacientes fue necesario o presentaban algún tipo de estudio invasivo como algún tipo de biopsia.	La mayoría de pacientes presentaban un diagnóstico mediante técnicas de imagen como la centellograma con bifosfonatos y resonancia magnética, pero pocos presentaban procedimientos invasivos como algún tipo de biopsia
Michal Pudis, et.al. (8)	Papel actual de las técnicas de imagen en la amiloidosis cardíaca	2023	Artículo de revisión	En estudios los resultados iniciales de imágenes con gammagrafía con pirofosfatos lo que demostraron una sensibilidad y especificidad del 100% para el diagnóstico AC ATTR sin embargo estudios posteriores demostraron que 1 de cada 5 pacientes con CA- AL también puede presentar captación del miocardio de grado 2 o 3 de tecnecio 99.	El diagnóstico de AC-TTR se puede establecer de forma fiable sin recurrir a los procedimientos invasivos en aproximadamente el 70% de los pacientes. Por ejemplo, la gammagrafía ósea ha presentado una alta sensibilidad en el diagnóstico precoz de AC TTR
Adam S. Hafeez, et.al. (20)	Diagnosis of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	2020	Artículo original	Se demostró que el estudio con Cintigrafía Tc99 y pirofosfatos	La cintigrafía T99 y pirofosfatos permite una mayor diferenciación de tipos de amiloidosis.

				presentan un 100% de especificidad para amiloidosis ATTR en los estadios 2 o 3 también se observa captación en insuficiencia cardíaca sin proteína monoclonal.	Como por ejemplo la amiloidosis de cadenas ligeras o transtiretina el cual permite un adecuado manejo terapéutico.
Pablo Garcia-Pavia, et.al. (14)	Amiloidosis cardíaca por transtiretina	2021	Artículo de revisión	En un estudio con gammagrafía si no muestra captación cardíaca es decir grado 0 y si las pruebas hematológicas son normales se puede pensar que la presencia de AC TTR es baja sin embargo siempre se debe considerar un resultado erróneo o falso negativos.	Si encontramos captación cardíaca en gammagrafía más alteraciones en test hematológico podemos sospechar de cualquier tipo de amiloidosis sin embargo para descartar si es ATTR se necesita la biopsia Endo miocárdica.
Esther González López, et.al. (31)	Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. Progreso y esperanza	2017	Artículo de revisión	En ensayo clínico con 1217 pacientes se evidenciaron signos patognomónicos en grado 2 y 3 de amiloidosis cardíaca mediante técnicas de imágenes como la gammagrafía Ósea con pirofosfatos.	Los métodos diagnósticos cada vez tienen mayor eficacia. Con el empleo de nuevas técnicas como lo es la gammagrafía con Tc 99m y la resonancia magnética cardíaca el cual permite identificar la enfermedad en estadios precoces.

Fuente: Elaborado por el autor

8.2. **Tabla 2. Nuevos tratamientos en miocardiopatía amiloide transtiretina**

Autor	Titulo	Año	Tipo de estudios	Resultados	Conclusiones
Eugenia Villanueva, et.al (1)	Guía de tratamiento farmacológico específico de la cardiomiopatía amiloidótica por transtiretina.	2021	Guía de práctica clínica	Según la guía clínica se recomienda en pacientes con CA ATTR con cardiomiopatía con un NYHA funcional $\leq 3$ se recomienda el uso del tafimidis de 80mg por vía oral una dosis diaria ya que ha demostrado reducir la mortalidad global.	En la actualidad existen pocos tratamientos con una eficacia comprobada, aunque se encuentran en numerosos ensayos clínicos en los cuales está el tafimidis que ha mostrado reducir la mortalidad en pacientes con amiloidosis transtiretina.
Felipe Castañía, et.al. (2)	Cardiomiopatía amiloidea por transtiretina: diagnóstico y manejo en la actualidad	2021	Artículo de revisión	El tafimidis es un medicamento estabilizador de la enfermedad ya que su eficacia se revelo un estudio en pacientes con CA ATTR reducir la mortalidad global y la hospitalización por causa de enfermedad cardiovascular después de 30 meses del uso del fármaco, y a los 6 meses mejora la capacidad funcional.	El pilar principal en el tratamiento farmacológico de la AC TTR son los fármacos modificadores de la enfermedad. Uno de estos es el tafimidis en el cual ya se encuentra aprobado y realizado ensayos clínicos el cual ha demostrado reducir el número de ingreso hospitalarios.
Ariane Vieira Scarlatelli Macedo, et.al. (30)	Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis	2020	Artículo de revisión	En un ensayo clínico con el nombre APOLLO con una subpoblación cardiaca el 56% de la esta población se le administro patisirán los cuales redujeron significativamente el nivel NT-proBNP, así como el grosor de la pared ventricular, se mejoró la tensión longitudinal y mejoro el gasto cardiaco.	Patisirán disminuyó significativamente neuropatía y mejoro la calidad de vida en el estudio general y en el subgrupo
Omar K. Siddiqi, et.al. (13)	Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment	2018	Artículo de revisión	El trasplante de hígado ortotópico (OLT) es una opción atractiva para detener la producción de TTR en pacientes con amiloidosis ATTRm.	En la actualidad el único tratamiento invasivo que tiene mayor eficacia en el trasplante de hígado y corazón sobre todo en el tipo de amiloidosis por transtiretina.

				Supervivencia global después OLT es del 75% a los cinco años para los pacientes con amiloidosis por transtiretina.	
--	--	--	--	--	--

**Fuente: Elaborado por el autor**

## 9. DISCUSIÓN

La cardiomiopatía amiloide transtiretina CA-ATTR es una enfermedad que afecta principalmente a adultos mayores con una edad superior a los 60 años, con una prevalencia mayor en hombres que en mujeres (1). Se debe sospechar de un cuadro de cardiomiopatía amiloide en pacientes que presenten insuficiencia cardiaca con una fracción de eyección preservada, cardiomiopatía restrictiva, hipertrofia ventricular sin antecedentes de hipertensión arterial o valvulopatía (2,3).

Por lo general, el diagnóstico de CA ATTR se basa fundamentalmente en las técnicas de imagen como la resonancia magnética, el cual puede ayudar a detectar amiloidosis en estadios precoces. Aunque también se puede hacer uso de técnicas más simples como el EKG el cual puede presentar una amplitud del segmento QRS  $< 0,5$  mV en las derivaciones de miembros y disfunción sistólica. Sin embargo, según Yimaz et. al. (27) respalda que el uso del ecocardiograma presentaba una alta especificidad y sensibilidad para el control del engrosamiento de la pared ventricular por amiloidosis en comparación por otras causas o patologías cardiacas.

Existen aportes al desarrollo de técnicas de imagen y su utilidad, según un estudio realizado en Chile plantea que mediante la resonancia magnética se puede predecir que el riesgo relativo de la mortalidad 1,2 % aumentaba por cada 59 ms de aumento en la ponderación del mapeo T1 y la elevación 3% del volumen extracelular (VEC) (2). Costabel. et. al realizó un ensayo clínico en el cual el 92 % de los pacientes presentaban

exámenes de imágenes como el centellograma con bifosfonato junto con una resonancia magnética y solo el 24% se le había realizado algún tipo de biopsia para confirmación diagnóstica (4).

Pudis, et. al. revela que, en estudios iniciales de un ensayo clínico realizado en España, la gammagrafía ósea presentaba 100% de especificidad y sensibilidad en las primeras pruebas. Sin embargo, pruebas posteriores revelaron 1 de cada 5 pacientes presentaban captación cardiaca en CA-AL reduciendo su confiabilidad (8). Es por esta razón que Costable, et. al. recomienda que si el paciente presenta el grado 2 o 3 de captación cardiaca en la gammagrafía ósea se debe realizar una resonancia magnética y en conjunto se convierten en una opción de diagnóstica no invasiva de alta confiabilidad (4).

Según la guía de tratamiento farmacológico para AC-ATTR en Buenos Aires del 2021 recomienda como tratamiento en pacientes con AC-ATTR con una puntuación funcional  $\leq 3$  en la escala de NYHA, el uso del tafimidis de 80 mg vía oral una vez por día dado que puede reducir la mortalidad global de esta enfermedad (1). Cataña, et. al. respalda esta información, se reportó que el tafimidis como modificador de la enfermedad su eficacia a quedada demostrada reduciendo el número de hospitalizaciones por causa de falla cardiovascular, además presenta un beneficio adicional la cual es la mejora de la capacidad funcional cardiaca después de los primeros 6 meses iniciado el tratamiento (2).

En un ensayo clínico llamado APOLLO en la cual el 56% de la población fue tratada con el patisirán 0,3 mg/kg una vez al día cada tres semanas durante 18 meses, demostró la reducción del nivel péptido natriurético (NT-proBNP) así como el espesor de la pared del ventrículo izquierdo, tensión longitudinal global mejorada y aumento del gasto cardiaco (30). Sin embargo, un tratamiento de carácter invasivo que tiene alta tasa de éxito es el trasplante de hígado ortotópico, ya que la mayor parte de la transtiretina se produce en el hígado, los resultados de varios estudios demuestran que el trasplante de hígado en

pacientes en estadios tempranos de la enfermedad, previene el desarrollo de neuropatía periférica, además el nivel de supervivencia aumenta alrededor de un 75% a los 5 años de realizar el trasplante (13).

## **10. CONCLUSIONES**

La CA-TTR es una enfermedad grave, infiltrativa y subdiagnosticada debido a su sintomatología variada e inespecífica. Por esta razón, para su diagnóstico se necesita un alto índice de sospecha clínica, la ayuda de exámenes de imagen y en ciertos casos exámenes invasivos como la biopsia Endomiocárdica. Los avances en el tratamiento farmacológico han mejorado el estilo de vida y la sobrevida de los pacientes, por lo que es importante implementar de manera temprana estas terapias para retrasar la evolución de la enfermedad.

El diagnóstico de CA ATTR es difícil de realizar, necesitan el trabajo de un conjunto de especialidades médicas. Sin embargo, el avance de técnicas de imagen como es el caso de la cintigrafía ósea y la resonancia magnética representan un cambio en el paradigma diagnóstico, evitando muchas veces llegar hacer procedimientos invasivos como la biopsia Endomiocárdica y de otros tipos de tejidos. Estas dos técnicas de imagen usadas en conjunto han mejorado la especificidad y sensibilidad en el diagnóstico, reportando cada vez más casos en fases tempranas de la enfermedad.

Existen muy pocos tratamientos para CA ATTR que tengan una eficacia total comprobada, aunque fármacos como el patisirán y el Inotersén aún se encuentran en ensayos clínicos los cuales pretenden brindar nuevas opciones terapéuticas; sin embargo,

el tafimidis ha mostrado ser un recurso viable posicionándose como tratamiento selectivo en algunas guías clínicas europeas, reduciendo las intervenciones hospitalarias por complicaciones de la enfermedad y la mortalidad.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Villanueva E, Carretero M, Aguirre MA, Negro A, Belziti CA, Posadas-Martínez ML, et al. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA GUÍA DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO DE LA CARDIOMIOPATÍA AMILOIDÓTICA POR TRANSTIRETINA, 2021. Available from: <https://rayyan-prod.qcri.org/welcome>.
2. Castañia Felipe. Cardiomiopatía amiloidea por transtiretina: diagnóstico y manejo en la actualidad. *Rev Chil Cardiol* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 22];40. Available from: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-85602021000200148](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-85602021000200148)
3. Rodríguez Weber FL, Díaz Greene EJ, Cabrera Palos D. Miocardiopatía por amiloidosis. *Acta Médica Grupo Ángeles* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 22];19(2):244–52. Available from: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-72032021000200244&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1870-72032021000200244&script=sci_arttext)
4. Costabel JP, Lorenzo C, Mondragon I, Talavera L, Meretta A, Mitrione S, et al. Evolución a mediano plazo de pacientes con diagnóstico de cardiopatía amiloidótica por transtiretina. *Rev Argent Cardiol* [Internet]. 2020 Oct [cited 2023 Nov 22];88(5):423–8. Available from: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1850-37482020000500423&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1850-37482020000500423&script=sci_abstract)
5. Oerlemans MIFJ, Rutten KHG, Minnema MC, Raymakers RAP, Asselbergs FW, de Jonge N. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. Vol. 27, *Netherlands Heart Journal*. Bohn Stafleu van Loghum; 2019. p. 525–36.
6. González-Moreno J, Gayà-Barroso A, Losada-López I, Rodríguez A, Bosch-Rovira T, Ripoll-Vera T, et al. Amiloidosis hereditaria por Transtiretina Val50Met: no solamente un problema médico, también una carga psicosocial. Vol. 16, *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021.
7. Barge-Caballero G, Vázquez-García R, Barge-Caballero E, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín MJ, Barriales-Villa R, et al. Light chain and transthyretin cardiac amyloidosis: Clinical characteristics, natural history and prognostic factors. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 22];156(8):369–78. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775320303377>
8. Pudis M, Bastarrika Alemañ G. Papel actual de las técnicas de imagen en la amiloidosis cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2023 ;160(3):121–8.
9. Saad A, Arbucci R, Rouse G, Darú V, Merlo P, Romero E, et al. Perfiles ecocardiográficos del strain 2D permiten diferenciar a la amiloidosis cardíaca de la miocardiopatía hipertrófica con fracción de eyección conservada Two-

- dimensional Strain Echocardiography Differentiates Cardiac Amyloidosis from Hypertrophic Cardiomyopathy with Preserved Ejection Fraction. 86. Available from: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v86.i6.14239>
10. Coruña U DA, Barge Caballero G. Amiloidosis cardíaca: caracterización clínica, manejo terapéutico y pronóstico. 2020.
  11. Díaz Ines. Amiloidosis cardíaca a través de la imagen multimodalidad. RETIC [Internet]. 2028 [cited 2023 Nov 22]; 1:42–6. Available from: <https://www.imagenretic.org/RevEcocarPract/article/view/144/341>
  12. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment [Internet]. Vol. 28, Trends in Cardiovascular Medicine. Elsevier Inc.; 2018 [cited 2023 Nov 22]. p. 10–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1050173817301081>
  13. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice [Internet]. Vol. 7, JACC: Heart Failure. Elsevier Inc.; 2019 [cited 2023 Nov 22]. p. 709–16. Available from: <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jchf.2019.04.010>
  14. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: A position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J [Internet]. 2021 Apr 21 [cited 2023 Nov 22];42(16):1554–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33825853/>
  15. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V, et al. Cardiac Amyloidosis: An Updated Review With Emphasis on Diagnosis and Future Directions. Curr Probl Cardiol [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 22];43(1):10–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29173805/>
  16. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar A V., Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement from the American Heart Association. Circulation [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 22];142(1): E7–22. Available from: [www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000792](http://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.0000000000000792)
  17. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, et al. Noninvasive Diagnosis of Biopsy-Proven Cardiac Amyloidosis. J Am Coll Cardiol [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 22];43(3):410–5. Available from: <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacc.2003.08.043>
  18. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach [Internet]. Vol. 13, JACC: Cardiovascular Imaging. Elsevier Inc.; 2020 [cited 2023 Nov 22]. p. 1368–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31607664/>

19. Bishop E, Brown EE, Fajardo J, Barouch LA, Judge DP, Halushka MK. Seven factors predict a delayed diagnosis of cardiac amyloidosis. *Amyloid* [Internet]. 2018 [cited 2023 Nov 22];25(3):174–9. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1498782>
20. Hafeez Anthony A Bavry AS. Diagnosis of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Available from: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12032166>.
21. Garcia-Pavia P, Domínguez F, Gonzalez-Lopez E. Transthyretin amyloid cardiomyopathy [Internet]. Vol. 156, *Medicina Clinica*. Ediciones Doyma, S.L.; 2021 [cited 2023 Nov 22]. p. 126–34. Available from: <https://sci-hub.se/10.1016/j.medcli.2020.06.064>
22. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, Rigopoulos A, Bakogiannis C, Noutsias M, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: A systematic review on the role of imaging and biomarkers [Internet]. Vol. 18, *BMC Cardiovascular Disorders*. BioMed Central Ltd.; 2018 [cited 2023 Nov 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509186/>
23. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, et al. Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 22];13(4):909–20. Available from: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jcmg.2019.10.011>
24. Vergaro G, Aimo A, Barison A, Genovesi D, Buda G, Passino C, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings [Internet]. Vol. 27, *European Journal of Preventive Cardiology*. SAGE Publications Inc.; 2020 [cited 2023 Nov 22]. p. 1806–15. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1177/2047487319877708>
25. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 22];12(9). Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1161/circheartfailure.119.006075>
26. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 22];6(5):1041–51. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6816075/pdf/EHF2-6-1041.pdf>
27. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK) [Internet]. Vol. 110, *Clinical Research in Cardiology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021 [cited 2023 Nov

- 22]. p. 479–506. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1007/s00392-020-01799-3>
28. Huda A, Castaño A, Niyogi A, Schumacher J, Stewart M, Bruno M, et al. A machine learning model for identifying patients at risk for wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Nat Commun* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 22];12(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-22876-9>
29. Macedo AVS, Schwartzmann PV, de Gusmão BM, Melo MDT de, Coelho-Filho OR. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis [Internet]. Vol. 21, Current Treatment Options in Oncology. Springer; 2020 [cited 2023 Nov 22]. Available from: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1007/s11864-020-00738-8>
30. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Review article amyloidosis—the diagnosis and treatment of an underdiagnosed disease. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 22];117(10):159–66. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7171477/pdf/Dtsch\\_Arztebl\\_Int-117\\_0159.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7171477/pdf/Dtsch_Arztebl_Int-117_0159.pdf)
31. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza [Internet]. Vol. 70, Revista Espanola de Cardiologia. Ediciones Doyma, S.L.; 2018 [cited 2023 Nov 22]. p. 991–1004. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893217303500>

### AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Josafat Joel Naranjo Bastidas portador(a) de la cédula de ciudadanía N.º 0953387107. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación “Actualización en el diagnóstico y tratamiento de cardiomiopatía amiloide transtiretina” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 20 de febrero del 2024

F:   
Josafat Joel Naranjo Bastidas  
C.I. 0953387107

[www.ucacue.edu.ec](http://www.ucacue.edu.ec)