

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN DE ACTUALIZACIÓN DE JACC

# Comparación crítica de los documentos de sociedades científicas sobre la amiloidosis cardíaca



## Revisión de actualización de JACC

Claudio Rapezzi, MD,<sup>a,b</sup> Alberto Aimo, MD,<sup>c,d</sup> Matteo Serenelli, MD,<sup>a</sup> Andrea Barison, MD, PhD,<sup>c,d</sup> Giuseppe Vergaro, MD, PhD,<sup>c,d</sup> Claudio Passino, MD,<sup>c,d</sup> Giorgia Panichella, MS,<sup>c</sup> Gianfranco Sinagra, MD,<sup>e</sup> Marco Merlo, MD,<sup>e</sup> Marianna Fontana, MD, PhD,<sup>f</sup> Julian Gillmore, MD, PhD,<sup>f</sup> Candida Cristina Quarta, MD, PhD,<sup>g</sup> Mathew S. Maurer, MD,<sup>h</sup> Michelle M. Kittleson, MD, PhD,<sup>i</sup> Pablo Garcia-Pavia, MD, PhD,<sup>j,k,l</sup> Michele Emdin, MD, PhD<sup>c,d</sup>

### RESUMEN

A lo largo del pasado año, 5 sociedades científicas nacionales o internacionales han hecho públicos documentos relativos a la amiloidosis cardíaca (AC) en los que se ha resaltado la investigación clínica emergente, se ha promovido la concienciación y se ha facilitado el diagnóstico y el manejo de la AC. Estos documentos proporcionan una guía útil a los clínicos que tratan a pacientes con AC y todos ellos incluyen lo siguiente: 1) un algoritmo para establecer el diagnóstico; 2) un énfasis en el diagnóstico no invasivo con el uso combinado de la gammagrafía ósea y la exclusión de la presencia de una proteína monoclonal; y 3) indicaciones para el empleo de los nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad para la AC sintomática con o sin neuropatía periférica. No obstante, los documentos difieren en detalles concretos relativos al diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento. Resaltar las similitudes y las diferencias de los documentos de las 5 sociedades científicas por lo que respecta al diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento proporciona una perspectiva útil respecto a las lagunas existentes en el conocimiento y las necesidades insatisfechas en el manejo de la AC. Por consiguiente, un análisis de estos documentos destaca las «zonas grises» que requieren una mayor investigación. (J Am Coll Cardiol 2022;79:1288-1303) © 2022 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

<sup>a</sup> Cardiologic Centre, University of Ferrara, Cona, Italia; <sup>b</sup> Maria Cecilia Hospital, GVM Care & Research, Cotignola, Italia; <sup>c</sup> Institute of Life Sciences, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa, Italia; <sup>d</sup> Cardiology Division, Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa, Italia; <sup>e</sup> Cardiovascular Department, Azienda Ospedaliero-Universitaria «Ospedali Riuniti» of Trieste, Trieste, Italia; <sup>f</sup> National Amyloidosis Centre, Division of Medicine, Royal Free Hospital, University College London, Londres, Reino Unido; <sup>g</sup> Alexion Pharmaceuticals, Stockley Park, Uxbridge, Reino Unido; <sup>h</sup> Cardiac Amyloidosis Program, Centre for Advanced Cardiac Care, NewYork-Presbyterian Hospital, Columbia University Irving Medical Center, Nueva York, Nueva York, Estados Unidos; <sup>i</sup> Department of Cardiology, Smidt Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, Estados Unidos; <sup>j</sup> Heart Failure and Inherited Cardiac Diseases Unit, Department of Cardiology, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, CIBERCV, Madrid, España; <sup>k</sup> Universidad Francisco de Vitoria, Pozuelo de Alarcón, España; y <sup>l</sup> European Reference Network for Rare, Low Prevalence and Complex Diseases of the Heart.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 23 de noviembre de 2021; original revisado recibido el 14 de enero de 2022, aceptado el 18 de enero de 2022.

**ABREVIATURAS  
Y ACRÓNIMOS**

- AC-AL** = amiloidosis cardíaca de cadena ligera de amiloide
- AC-ATTR** = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide
- AC-ATTRv** = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide variante
- AC-ATTRwt** = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide de tipo natural (*wild-type*)
- AHA** = American Heart Association (Asociación Estadounidense del Corazón)
- CCS/CHFS** = Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society (Sociedad Cardiovascular Canadiense/Sociedad Canadiense de Insuficiencia cardíaca)
- DGK** = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (Sociedad Cardíaca Alemana)
- ECG** = electrocardiograma
- ESC** = European Society of Cardiology (Sociedad Europea de Cardiología)
- JCS** = Japanese Circulation Society (Sociedad Japonesa de Circulación)
- NYHA** = New York Heart Association (Asociación del Corazón de Nueva York)
- RMC** = resonancia magnética cardíaca

A lo largo del último año, 5 sociedades científicas nacionales o internacionales han hecho públicos documentos sobre la amiloidosis cardíaca (AC): una declaración de posicionamiento del Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Miocárdicas y Pericárdicas de la *European Society of Cardiology* (Sociedad Europea de Cardiología) (ESC)<sup>1</sup> que se incluyó en la edición más reciente de la guía sobre insuficiencia cardíaca (IC) de la ESC<sup>2</sup>; una declaración de posicionamiento de la *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie* (Sociedad Cardíaca Alemana) (DGK)<sup>3</sup>; una declaración de posicionamiento y una actualización sobre el tafamidis de la *Canadian Cardiovascular Society* (Sociedad Cardiovascular Canadiense) (CCS) y la *Canadian Heart Failure Society* (Sociedad Canadiense de Insuficiencia Cardíaca) (CHFS)<sup>4,5</sup>; una declaración científica centrada en la AC por transtiretina de amiloide (AC-ATTR) de la *American Heart Association* (Asociación Estadounidense del Corazón) (AHA) seguida de un anexo sobre la dosis de tafamidis<sup>6,7</sup>; y una guía de la *Japanese Circulation Society* (Sociedad Japonesa de Circulación) (JCS)<sup>8</sup>. El interés por la AC ha aumentado como consecuencia de múltiples ámbitos de avance recientes. En primer lugar, las técnicas de exploración de imagen permiten un diagnóstico no invasivo exacto de la AC-ATTR sin necesidad de una biopsia endomiocárdica de confir-

mación. En segundo lugar, los estudios de observación indican que la AC puede estar siendo detectada de manera insuficiente en una parte importante de los pacientes con IC. En tercer lugar, hay medicamentos novedosos y caros que pueden permitir tratar con eficacia las secuelas cardíacas y neurológicas de la AC, por lo que son necesarios unos criterios claros para su prescripción y reembolso<sup>9</sup>.

En este artículo de revisión se resaltan las similitudes y diferencias existentes entre los documentos de las diversas sociedades científicas por lo que respecta al diagnóstico, la estratificación del riesgo y el tratamiento de las complicaciones cardíacas. No pretendemos avalar, rechazar ni reemplazar las recomendaciones específicas de los documentos existentes. Por el contrario, presentamos las recomendaciones diferentes respecto a temas específicos junto con nuestra evaluación del nivel de evidencia utilizando un sistema sencillo (evidencia basada en un ensayo clínico en esta población específica; evidencia basada en un análisis de subgrupo, en estudios retrospectivos o en series de casos, opinión de consenso de expertos). De este modo, nuestro objetivo es fomentar en mayor medida la investigación sobre la amiloidosis y fomentar la estandarización de los algoritmos de diagnóstico y de tratamiento.

**PUNTOS CLAVE**

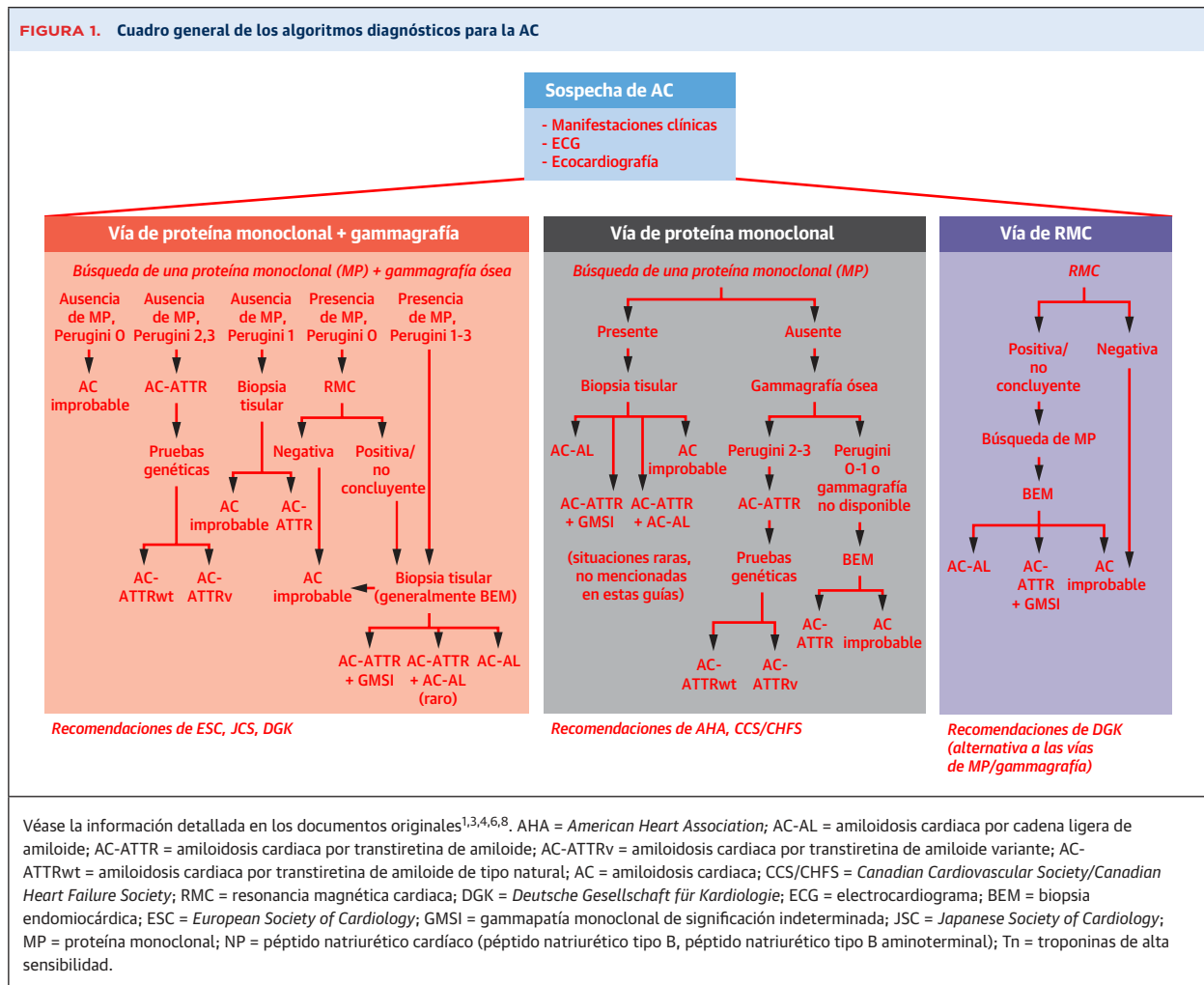
- Cinco sociedades profesionales han hecho públicos documentos de guía clínica sobre la amiloidosis cardíaca durante el último año.
- En general, dichos documentos concuerdan en el empleo de algoritmos diagnósticos, un diagnóstico no invasivo basado en la combinación de la gammagrafía ósea y la exclusión de la presencia de proteínas monoclonales y en las indicaciones para el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad en los pacientes sintomáticos.
- Hay divergencias en determinados aspectos del diagnóstico, la estratificación del riesgo y el manejo clínico que señalan ciertas áreas que requieren mayor investigación.

**DIAGNÓSTICO**

**¿CUÁL ES EL ABORDAJE GENERAL DEL DIAGNÓSTICO DE LA AC?** Cuatro de los 5 documentos proponen un único diagrama de flujo del diagnóstico que puede articularse esquemáticamente en 3 pasos: sospecha, diagnóstico definitivo de la AC e identificación del subtipo de AC<sup>4,6,8,10</sup>. Los 2 nodos de decisión importantes consisten en la búsqueda de la proteína monoclonal y la gammagrafía ósea con trazadores de difosfonato o pirofosfato, con la posibilidad de que sean necesarios exámenes histológicos adicionales. La declaración de la DGK difiere de las demás en que contempla múltiples vías diagnósticas, una de las cuales se basa en el empleo de la resonancia magnética cardíaca (RMC); esta última vía requiere necesariamente una biopsia endomiocárdica para permitir establecer un diagnóstico definitivo y diferenciar el subtipo de AC<sup>2</sup>. Los algoritmos diagnósticos se resumen en la **figura 1**.

La necesidad de un diagnóstico precoz se resalta en todos los documentos, que enumeran varias observaciones que pueden conducir a un estudio diagnóstico para una posible AC. Estas señales de alerta consisten en la presencia de signos clínicos de una enfermedad extracardíaca (con frecuente afectación de tendones, nervios periféricos y riñones) y de un QRS de bajo voltaje a pesar del aumento del grosor de la pared ventricular izquierda en la ecocardiografía, la preservación del *strain* (deformación) apical a pesar de la reducción del *strain* de la parte basal en la ecocardiografía, o las ondas Q en el electrocardiograma, sin signos de un infarto previo<sup>11</sup>. En los 5 documentos se enumeran diferentes señales de alerta

**FIGURA 1.** Cuadro general de los algoritmos diagnósticos para la AC



(**tabla 1**). Además, los documentos de la ESC<sup>1</sup> y de la DGK<sup>3</sup> recomiendan una evaluación para detectar una posible AC en los pacientes con un grosor de la pared ventricular izquierda de 12 mm o superior en presencia de al menos 1 señal de alerta, mientras que los documentos de CCS/CHFS y de la AHA recomiendan básicamente una evaluación diagnóstica para identificar la AC si hay señales de alerta<sup>4,6</sup>. Por último, la guía de la JCS señala que algunas señales de alerta son obligatorias para el diagnóstico<sup>8</sup>. Las diferencias existentes entre las distintas declaraciones resaltan la primera necesidad insatisfecha: conocer cómo deben utilizarse, priorizarse y combinarse las señales de alerta a la hora de decidir el momento adecuado de realización de una evaluación diagnóstica para una posible AC en una población con una prevalencia baja de la enfermedad.

Todos los documentos proponen algoritmos diagnósticos que combinan la búsqueda de una proteína monoclonal con la gammagrafía ósea. Estos algoritmos pueden conducir a un diagnóstico final de una AC-ATTR variante

(AC-ATTRv), una AC-ATTR de tipo natural (*wild-type*) (AC-ATTRwt), una AC de cadena ligera de amiloide (AC-AL), una ATTRv o ATTRwt con una gammapatía monoclonal de significación indeterminada, formas más raras de AC u otras miocardiopatías. El enfoque propuesto en los documentos de la ESC y la DGK, es decir, la derivación de los pacientes con un aumento del grosor de la pared y una sola señal de alerta a un estudio diagnóstico detallado de una posible AC, no se ha investigado formalmente, y su posible valor predictivo podría ser bajo fuera de centros de referencia de nivel terciario. Además, en la actualidad no está claro cuál es el rendimiento diagnóstico relativo de una única señal de alerta o de combinaciones de señales de alerta, y esto es algo que deberá explorarse mediante estudios destinados específicamente a ello.

**GAMMAGRAFÍA CON TRAZADOR ÓSEO Y BÚSQUEDA DE UNA PROTEÍNA MONOCLONAL: ¿CUÁL ES LA SECUENCIA ADECUADA?** En 2016, Gillmore *et al*<sup>12</sup> publicaron un estudio multicéntrico internacional que estableció la exactitud del diagnóstico de la AC por TTR sin

**TABLA 1. Señales de alerta para la amiloidosis cardíaca**

ESC <sup>1</sup>	DGK <sup>2</sup>	CCS/CHFS <sup>3</sup>	AHA <sup>5</sup>	JCS <sup>6</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• IC ≥ 65 años</li> <li>• Estenosis aórtica ≥ 65 años</li> <li>• Hipotensión o normotensión en caso de hipertensión previa</li> <li>• Afectación sensorial, disfunción del sistema nervioso autónomo</li> <li>• Polineuropatía periférica</li> <li>• Proteinuria</li> <li>• Equimosis cutáneas</li> <li>• Síndrome del túnel carpiano bilateral</li> <li>• Ruptura del tendón del bíceps</li> <li>• RTG subendocárdico/transmural o aumento del VEC</li> <li>• Disminución del cociente de voltaje de QRS/masa</li> <li>• Pseudoondas Q</li> <li>• Trastorno de la conducción AV</li> <li>• Posibles antecedentes familiares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad &gt; 60 años, síntomas de IC, ventrículos de tamaño normal</li> <li>• Voltajes bajos o detección de un bloqueo AV en el ECG en reposo</li> <li>• Derrame pericárdico, engrosamiento interauricular, aspecto granuloso y brillante, engrosamiento de la pared del VD, preservación apical</li> <li>• Macroglosia con escotaduras en las partes laterales de la lengua</li> <li>• Púrpura periorbitaria</li> <li>• Ruptura traumática del tendón del bíceps</li> <li>• Polineuropatía sensitivomotora</li> <li>• Estenosis raquídea</li> <li>• Disfunción del sistema nervioso autónomo</li> <li>• Opacidad vítrea, alteraciones pupilares</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento inexplicado del grosor de la pared del VI</li> <li>• Estenosis aórtica de BFBG con FEVI preservada (edad &gt;60 años)</li> <li>• Síndrome del túnel carpiano (bilateral)</li> <li>• AL o ATTR establecidas en órganos/sistemas no cardíacos (es decir, amiloidosis por AL renal causante de síndrome nefrótico)</li> <li>• Neuropatía sensitivomotora periférica y/o disautonomía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intolerancia a medicaciones antihipertensivas o para la IC debido a hipotensión sintomática u ortostatismo</li> <li>• Neurológicas: polineuropatía sensitivomotora (parestias y debilidad), disfunción del sistema nervioso autónomo (hipotensión ortostática, diarrea posprandial con estreñimiento, gastroparesia, retención de orina e incontinencia)</li> <li>• Elevación de bajo grado persistente de la troponina sérica</li> <li>• Ortopédicas: síndrome del túnel carpiano, estenosis raquídea lumbar, ruptura no provocada del tendón del bíceps, artroplastia de cadera y rodilla</li> <li>• Discordancia entre el voltaje del QRS en un ECG y el grosor de la pared en las exploraciones de imagen</li> <li>• Raza negra</li> <li>• Bloqueo AV inexplicado o implante previo de marcapasos</li> <li>• Antecedentes familiares de polineuropatía</li> <li>• Engrosamiento inexplicado de la pared del VI, engrosamiento del VD o engrosamiento de la pared auricular</li> <li>• Antecedentes familiares de miocardiopatía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas de IC (por ejemplo, dificultad respiratoria, edema), mareo y síncope</li> <li>• Fibrilación auricular</li> <li>• Trastorno del sistema de conducción (por ejemplo, bloqueo AV, bloqueo de rama del haz, trastorno de la conducción intraventricular)</li> <li>• Arritmia ventricular</li> <li>• Bajo voltaje en las derivaciones de extremidades</li> <li>• Patrón de QS en V<sub>1</sub>-V<sub>3</sub></li> <li>• Engrosamiento de pared ventricular (incluido el VD)</li> <li>• Engrosamiento del tabique auricular</li> <li>• Disfunción diastólica ventricular (restrictiva)</li> <li>• Aspecto granuloso y brillante</li> <li>• Derrame pericárdico</li> <li>• Engrosamiento valvular</li> <li>• Reducción del <i>strain</i> longitudinal en la base del ventrículo izquierdo (preservación apical)</li> <li>• Elevación de BNP y NT-proBNP</li> <li>• Elevación de troponina cardíaca T/I</li> <li>• RTG miocárdico difuso global en las capas subendocárdicas en las imágenes de RMC</li> <li>• Elevación de T1 nativa y de la fracción de VEC en el mapeo T1</li> </ul>

AHA = American Heart Association; AL = cadena ligera de amiloide; ATTR = transtiretina de amiloide; AV = auriculoventricular; BNP = péptido natriurético tipo B; CCS/CHFS = Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society; RMC = resonancia magnética cardíaca; DGK = Deutsche Gesellschaft für Kardiologie; ECG = electrocardiograma; VEC = volumen extracelular; ESC = European Society of Cardiology; JCS = Japanese Circulation Society; BFBG = bajo flujo, bajo gradiente; RTG = realce tardío de gadolinio; VI = ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal; VD = ventrículo derecho.

biopsia. En el algoritmo propuesto, para los pacientes con signos clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y posiblemente también de RMC compatibles con la AC se recomendaba la realización de una gammagrafía ósea y la búsqueda de una proteína monoclonal mediante inmunofijación en suero u orina y la determinación de cadenas ligeras libres en suero (la cual debe interpretarse en relación con la función renal existente, dada la elevación policlonal normal del cociente cuando hay una enfermedad renal crónica progresiva). El orden cronológico de la gammagrafía ósea y la búsqueda de una proteína monoclonal no se especificaba, lo cual sugería de forma implícita que debían llevarse a cabo ambos exámenes<sup>12</sup>. El documento de la AHA y el de la CCS y la CHFS indican que, si bien la gammagrafía ósea y el cribado para la detección de una cadena ligera monoclonal pueden llevarse a cabo simultáneamente para mayor comodidad, el cribado de la cadena ligera monoclonal es prioritario, ya que los resultados de la gammagrafía ósea deben interpretarse teniendo en cuenta la presencia o ausencia de una proteína monoclonal, y también porque la AC-AL

debe ser detectada y tratada de forma inmediata. Cuando no se encuentra una proteína monoclonal, se debe practicar al paciente una gammagrafía ósea o (cuando no se disponga de ella) una biopsia endomiocárdica<sup>4,6</sup>. La declaración de la DGK también recomienda que la búsqueda de una proteína monoclonal preceda a las técnicas de diagnóstico por la imagen en los pacientes en los que se sospecha una amiloidosis por AL<sup>3</sup>. En cambio, el documento de la ESC establece explícitamente que la búsqueda de una proteína monoclonal y la gammagrafía ósea deben llevarse a cabo de forma conjunta<sup>1</sup>. El concepto de llevar a cabo ambas exploraciones en un mismo paso aparece también en el documento de la JCS, en el que se consideran 4 posibles combinaciones de resultados positivos o negativos<sup>8</sup>. Cuando estas exploraciones no se realizan en el mismo paso, existe el riesgo de que se pase por alto la coexistencia de una AC-ATTR y una gammapatía monoclonal de significación desconocida. De hecho, esta combinación no se menciona específicamente en el algoritmo de la AHA ni en el de la CCS y la CHFS<sup>4,6</sup> mientras que sí se contempla en la declaración de la ESC: «[En los

**TABLA 2. Criterios de positividad de la gammagrafía con trazadores óseos**

ESC <sup>1</sup>	DGK <sup>2</sup>	CCS/CHFS <sup>3</sup>	AHA <sup>5</sup>	JCS <sup>6</sup>
Puntuación de Perugini $\geq 2$ en una gammagrafía con <sup>99m</sup> Tc-DPD o <sup>99m</sup> Tc-HMDP después de 3 h	Puntuación de Perugini $\geq 2$ en una gammagrafía con <sup>99m</sup> Tc-DPD o <sup>99m</sup> Tc-HMDP después de 3 h	Puntuación de Perugini $\geq 2$ y/o un cociente C/TC $\geq 1,5$ en una gammagrafía con <sup>99m</sup> Tc-PYP después de 1 o 3 h	Puntuación de Perugini $\geq 2$ y/o un cociente C/TC $> 1,5$ en una gammagrafía con <sup>99m</sup> Tc-PYP después de 1 o 3 h	Puntuación de Perugini $\geq 2$ y/o un cociente C/TC $> 1,5$ en una gammagrafía tras 1 h o $> 1,3$ en una gammagrafía tras 3 h
Una gammagrafía ósea positiva permite diagnosticar la amiloidosis cardíaca por ATTR cuando no se ha encontrado una proteína monoclonal. DPD = 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxilato; C/TC = corazón/tórax contralateral; HMDP = hidroximetileno; PYP = pirofosfato; otras abreviaturas como en la <b>tabla 1</b> .				

pacientes con una gammagrafía positiva y una proteína monoclonal también positiva], puede haber una amiloidosis por ATTR junto con una [gammapatía monoclonal de significación desconocida] concomitante, una amiloidosis por AL o la coexistencia de una amiloidosis por AL y por ATTR»<sup>1</sup>.

En términos generales, la divergencia entre las vías de diagnóstico en cuanto a la secuencia de realización de los exámenes de detección sistemática mediante gammagrafía ósea y mediante cribado de cadenas ligeras monoclonales en los pacientes en los que se sospecha una AC resalta otra cuestión no resuelta respecto al abordaje diagnóstico óptimo.

**¿CUÁLES SON LAS PISTAS ECOCARDIOGRÁFICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA AC?** La ecocardiografía transtorácica es la exploración de diagnóstico por la imagen principal y más ampliamente disponible para los pacientes en los que se sospecha una AC<sup>3</sup> y puede proporcionar múltiples «señales de alerta» para dicho trastorno<sup>1</sup>. El documento de la AHA resalta que la ecocardiografía es útil para diferenciar la AC de las miocardiopatías con un fenotipo hipertrófico, mientras que no permite diferenciar la AC-AL de la AC-ATTR<sup>6</sup>. La declaración de la CCS/CHFS<sup>4</sup>, la guía de la JCS<sup>8</sup> y la declaración de la DGK<sup>3</sup> recomiendan el empleo de todas las técnicas de ecocardiografía disponibles, incluido el análisis *speckle-tracking* (rastreo de marcas), para el diagnóstico de la AC. El documento de la ESC tiene la peculiaridad de que propone una puntuación ecocardiográfica (la puntuación IWT) como herramienta diagnóstica, y afirma que los valores de la puntuación de 8 o superiores podrían tener valor diagnóstico para la AC-ATTR cuando no se encuentra una proteína monoclonal, la gammagrafía ósea es positiva (puntuación de Perugini 2-3) y la biopsia tisular periférica muestra la presencia de amiloide ATT<sup>1,13</sup> (figura 1 del Suplemento). Esta propuesta puede interpretarse como un primer intento de estandarizar la evaluación ecocardiográfica de los pacientes en los que se sospecha una AC.

**¿CÓMO UTILIZAMOS LOS BIOMARCADORES CIRCULANTES?** Los valores de los péptidos natriuréticos de tipo B y las troponinas situados dentro del rango normal descartan prácticamente la AC. En cambio, la ele-

vación de los biomarcadores puede indicar una afectación cardíaca en la amiloidosis pero no son específicos de la AC. Tan solo la guía de la JCS proporciona unas recomendaciones formales acerca de los biomarcadores, y afirma que tanto el péptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP) como la troponina de alta sensibilidad podrían ser útiles para facilitar el diagnóstico de la AC (clase IIa, nivel de la evidencia: C)<sup>8</sup>. La guía de la JCS también menciona la posible utilidad de la proteína transportadora de retinol 4, que se une a la TTR y podría estabilizar el tetrámero, para la identificación de los pacientes con una ATTRv<sup>8</sup>. De hecho, se ha descrito que los pacientes con una ATTRv Val122Ile presentan una RBP4 significativamente inferior que la de los pacientes con una IC no amiloide, si bien no se ha establecido un valor de corte<sup>14</sup>. Se está investigando la utilidad diagnóstica de la RBP4 en los pacientes negros e hispanos de edad avanzada con IC (NCT03812172).

La escasez de recomendaciones específicas para el uso de los biomarcadores en el diagnóstico o en la estratificación pronóstica de la AC en esos 5 documentos pone de manifiesto el hecho de que no conocemos cuál es la mejor manera de incorporar los biomarcadores en el algoritmo de manejo de la AC.

**¿QUÉ TRAZADOR DEBE USARSE PARA LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA? ¿CUÁNDO ES NECESARIA UNA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN MONOFOTÓNICA?** Los <sup>99m</sup>Tc fosfatos más utilizados en la actualidad en Europa son el <sup>99m</sup>Tc-DPD (3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxilato) y el <sup>99m</sup>Tc-HMDP (hidroximetileno). En cambio, el <sup>99m</sup>Tc-PYP (pirofosfato) es el único trazador disponible en los Estados Unidos, Canadá y Japón. En la **tabla 2** se presentan los criterios diagnósticos para una gammagrafía planar positiva. Las imágenes de tomografía computarizada por emisión monofotónica permiten una evaluación más exacta de la captación del trazador en el miocardio y el conjunto de la sangre, y todas las sociedades científicas recomiendan su empleo. Aunque hay una uniformidad entre los documentos de las sociedades<sup>15,16</sup> respecto a si los 3 isótopos actuales funcionan igual de bien y sobre si las imágenes tomográficas aportan un valor adicional al de la gammagrafía planar, hay aún preguntas pendientes de respuesta.

**¿CUÁL ES EL PAPEL DE LA RMC EN EL ESTUDIO DIAGNÓSTICO?**

La RMC es sumamente sensible en la detección de la afectación cardíaca en la AC, pero no puede usarse para diferenciar los distintos subtipos de amiloide<sup>17</sup>. En el documento de la AHA<sup>6</sup>, el de la CCS y la CHFS<sup>4</sup> y en el de la JCS<sup>8</sup>, la RMC no constituye una parte esencial del algoritmo diagnóstico. La declaración de la ESC identifica ciertos casos específicos en los que la RMC puede ser importante para el diagnóstico, a saber: 1) cuando la gammagrafía ósea es negativa y no se encuentra una proteína monoclonal, pero el grado de sospecha clínica es elevado; y 2) cuando la gammagrafía ósea es negativa y se encuentra una proteína monoclonal. En este último caso, una RMC negativa hace que la AC sea improbable, con lo cual posiblemente se podrá evitar la biopsia tisular<sup>1</sup>. Además, la RMC puede estar indicada en caso de resultados no concluyentes, ya que la gammagrafía ósea puede ser negativa en algunas mutaciones de ATTRv (p.Phe84Leu, p.Ser97Tyr) y en subtipos raros de AC<sup>1</sup>. Por último, la declaración de la DGK es la única que incluye de forma explícita una vía de diagnóstico mediante RMC que es paralela a la vía «basada en la gammagrafía» y la «vía basada en la analítica (proteína monoclonal)»<sup>3</sup>, y requiere una biopsia endomiocárdica para llegar a un diagnóstico definitivo de AC.

**¿CUÁNDO ES NECESARIA UNA EVALUACIÓN HISTOLÓGICA? ¿QUÉ ÓRGANO O TEJIDO DEBE BIOPSIARSE?**

Todos los documentos señalan que es necesario un diagnóstico histológico para la amiloidosis por AL (cuando se encuentra una proteína monoclonal) o en el caso de que haya una sospecha clínica alta de AC a pesar de que la gammagrafía ósea sea negativa o equívoca. El documento de la ESC también resalta el papel del diagnóstico histológico si en la gammagrafía ósea hay signos limítrofes (puntuación de Perugini de 1)<sup>1</sup>. La guía de la JCS tiene la peculiaridad de que recomienda una posible biopsia aun en el caso de que haya una gammagrafía ósea positiva sin presencia de una proteína monoclonal, para establecer el diagnóstico definitivo de AC-ATTR<sup>8</sup>.

Por lo que respecta a la elección del lugar para la biopsia, todos los documentos señalan que las posibles alternativas a la biopsia endomiocárdica son la biopsia de la almohadilla grasa, la biopsia renal (en los pacientes en los que haya una sospecha de amiloidosis renal)<sup>4,6</sup> o la biopsia de médula ósea<sup>4</sup>. La guía de la JCS propone varias localizaciones adicionales para una biopsia mínimamente invasiva: biopsia mediante liposucción de la pared abdominal, biopsia cutánea, biopsia de labio o biopsia de tubo digestivo<sup>8</sup>. Es importante señalar que la biopsia de la almohadilla grasa tiene una sensibilidad baja, y que un resultado negativo de esa biopsia no basta para descartar la AC<sup>6</sup>.

**¿EN QUÉ CASOS DEBE REALIZARSE UNA PRUEBA GENÉTICA?**

Todos los documentos coinciden en que, en

los pacientes con un diagnóstico definitivo de AC-ATTR, debe buscarse la posible presencia de mutaciones del gen *TTR*, con objeto de diferenciar el tipo natural (*wild-type*) de las formas hereditarias (variantes)<sup>1,3,4,6,8</sup>. Las pruebas genéticas deben realizarse con independencia de la edad del paciente<sup>1,6</sup>. El documento de la DGK añade que «En casos seleccionados, puede considerarse también la posible conveniencia de un diagnóstico genético ampliado de otros genes de amiloidosis (por ejemplo, si se sospecha la presencia de AApoA1)»<sup>3</sup>.

**PREDICCIÓN DEL RIESGO Y MANEJO****¿POR QUÉ DEBEMOS BUSCAR UNA MUTACIÓN GENÉTICA EN LOS FAMILIARES? ¿DE QUÉ MODO DEBE REALIZARSE EL SEGUIMIENTO DE LOS PORTADORES DE MUTACIÓN?**

Debe realizarse un cribado de detección sistemática para determinar un posible estado de portador de mutación en los «familiares de primer grado»<sup>3</sup> y, posiblemente, en otros familiares biológicos de los pacientes con AC-ATTRv<sup>1,3,4,6,8</sup>. Las pruebas genéticas no deben proponerse a los menores de edad<sup>1,8</sup>, mientras que sí podrían ofrecerse a los adultos jóvenes cuando los resultados puedan servir para orientar de decisiones de estilo de vida o la planificación reproductora<sup>1</sup>.

Hay pocas orientaciones respecto a la supervisión de los portadores de mutaciones del gen *TTR*. El documento de la ESC recomienda «buscar la posible presencia de manifestaciones de la enfermedad [a partir de] alrededor de 10 años antes de la edad de inicio de la enfermedad en los familiares afectados o bien tan pronto como aparezcan síntomas compatibles con la amiloidosis»<sup>1</sup>. La guía de la JCS afirma que «el estado de portador debe llevar a la realización de un seguimiento periódico [...] y a un apoyo psicológico y al empleo de pruebas de detección sistemática para identificar la aparición de la amiloidosis»<sup>8</sup>. El documento de la AHA señala que «la decisión de los métodos (de técnicas de imagen o biomarcadores) que deben emplearse para el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la determinación del momento adecuado de inicio del tratamiento en los portadores de ATTRv continúa siendo un área de incertidumbre»<sup>6</sup>.

Esta falta de una orientación clara y de datos empíricos resalta otra necesidad insatisfecha en la AC: cómo realizar el seguimiento de los portadores genéticos asintomáticos. Otra cuestión importante, que no abordan las guías actuales, es la de cómo debe tratarse a los portadores de mutaciones que tienen signos de la enfermedad pero que todavía están asintomáticos.

**¿DE QUÉ FORMA PODEMOS ESTRATIFICAR EL RIESGO DE LOS PACIENTES?**

Tan solo algunos documentos comentan específicamente la predicción del riesgo. Concretamente, la declaración de la ESC enumera 2

puntuaciones para la AC-AL, 1 para la AC-ATTRwt, y 2 para la AC-ATTRv o la AC-ATTRwt<sup>1</sup>; y la guía de la JCS recuerda que el NT-proBNP y la troponina de alta sensibilidad pueden ser útiles para perfeccionar la estratificación del riesgo en los pacientes con ATTRwt<sup>8</sup>. La elección de una de las diferentes puntuaciones y las formas de individualizar la estrategia de tratamiento no se describen, y ello pone de relieve otra laguna del conocimiento en el manejo de los pacientes con AC.

**¿PODEMOS USAR FÁRMACOS PARA LA IC?** Las recomendaciones para el bloqueo neurohormonal se resumen en la **tabla 3**. El tratamiento con las dosis toleradas de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina y antagonistas de receptores de mineralocorticoides tiene una recomendación débil en la guía de la JCS (clase IIb, nivel de la evidencia: C)<sup>8</sup>, mientras que las declaraciones de la DGK y la AHA aconsejan una «precaución considerable»<sup>3,6</sup>. En cambio, la declaración de la ESC indica que deben evitarse los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina<sup>1</sup>.

Los betabloqueantes se han considerado tradicionalmente contraindicados en los pacientes con AC debido a la preocupación por una posible hipotensión, hipoperfusión coronaria, reducción del gasto cardíaco y trastornos de la conducción, en ausencia de un beneficio demostrado en cuanto a la supervivencia o la calidad de vida de los pacientes<sup>3</sup>. La guía de la JCS permite un tratamiento con las dosis toleradas de betabloqueantes en los pacientes con insuficiencia cardíaca (clase IIb, nivel de evidencia: C) para el control de la frecuencia cardíaca en los pacientes con fibrilación auricular; tras una consideración caso por caso (clase IIb, nivel de la evidencia: C)<sup>8</sup>. Los documentos de la DGK y la AHA resaltan las posibles complicaciones de los betabloqueantes; el documento de la AHA señala que los betabloqueantes son con frecuencia mal tolerados, incluso a dosis bajas, ya que los pacientes con AC-ATTR «dependen de la respuesta de la frecuencia cardíaca para mantener el gasto cardíaco dado que el volumen sistólico es fijo»<sup>3,6</sup>. De igual modo, la declaración de la CCS y la CHFS recomienda tener una «considerable precaución» al prescribir betabloqueantes para indicaciones distintas de la AC<sup>4</sup>. En cambio, el documento de la ESC recomienda suspender estos fármacos, con independencia de cuál sea su indicación o su tolerabilidad<sup>1</sup>.

Un mejor conocimiento del papel del bloqueo neurohormonal en los pacientes con AC continúa siendo una necesidad insatisfecha, si bien los estudios observacionales sugieren que es posible que no se obtenga un beneficio de supervivencia en esos pacientes y que la retirada de los betabloqueantes en la AC-ATTR se asoció a una mejora de la supervivencia<sup>18</sup>.

**¿PODEMOS UTILIZAR DIGOXINA?** El tratamiento con digoxina es una opción posible para el control de la frecuencia cardíaca en los pacientes con fibrilación auricular. El concepto de que la digoxina debe evitarse en los pacientes con AC procede de presentaciones de casos antiguas que describieron efectos tóxicos atribuidos a la unión de la digoxina a las fibrillas de amiloide<sup>19,20</sup>. Estudios de cohorte retrospectivos recientes sugieren que la digoxina es segura cuando se inicia su administración en dosis bajas y se mantiene una vigilancia estricta de los pacientes<sup>21</sup>. La guía de la JCS incluye una recomendación en contra del tratamiento con digoxina (clase III, nivel de la evidencia: C)<sup>8</sup>. La declaración de la CCS y la CHFS recomienda evitar la digoxina o emplearla con precaución<sup>4</sup>, y las declaraciones de la DGK<sup>3</sup>, la ESC<sup>1</sup> y la AHA<sup>6</sup> afirman que la digoxina «puede usarse con precaución».

**¿EN QUÉ PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR DEBEN UTILIZARSE ANTICOAGULANTES?** La fibrilación auricular es frecuente en los pacientes con AC, en especial los que presentan una AC-ATTR<sup>22,23</sup>. Los pacientes con AC y fibrilación auricular tienen un riesgo muy alto de trombosis auricular izquierda que no captura suficientemente la puntuación CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus o accidente isquémico transitorio o tromboembolismo, enfermedad vascular, edad 65-74 años, categoría de sexo) ni otras puntuaciones equivalentes. Los 5 documentos coinciden de manera uniforme en que todos los pacientes con AC y antecedentes de fibrilación o aleteo (*flutter*) auricular deben ser anticoagulados<sup>1,3,4,6,8</sup>. Por lo que respecta a la elección de la medicación a utilizar de entre los diversos anticoagulantes, el único comentario es el de la declaración de la CCS y la CHFS que recomienda optar preferiblemente por los anticoagulantes orales directos si no hay contraindicaciones para su uso<sup>4</sup>, a pesar de la ausencia de evidencia específica al respecto. El cierre de la orejuela auricular izquierda se menciona tan solo en el documento de la AHA, en el que se afirma que puede considerarse su empleo cuando el riesgo de hemorragia es prohibitivo<sup>6</sup>. Por último, 3 documentos recuerdan que la ecocardiografía transesofágica para descartar la trombosis auricular izquierda es una exploración que o bien debe considerarse<sup>3,4</sup> o bien debe llevarse a cabo de forma sistemática<sup>1</sup> en todos los pacientes remitidos a una cardioversión eléctrica electiva.

**¿HAY PACIENTES SIN FIBRILACIÓN AURICULAR QUE PUEDAN REQUERIR ANTICOAGULACIÓN?** La guía de la JCS afirma que «los pacientes con taquicardia auricular y disfunción sistólica/diastólica deben recibir también tratamiento anticoagulante»<sup>8</sup>. Los pacientes con AC tienen un riesgo elevado de trombosis auricular izquierda, aun cuando estén en ritmo sinusal<sup>14</sup>, y ello ha llevado a que la declaración de la ESC recomiende «considerar la posible

<b>TABLA 3. Tratamientos farmacológicos para la IC y la FA</b>					
<b>Fármaco</b>	<b>ESC<sup>1</sup></b>	<b>DGK<sup>2</sup></b>	<b>CCS/CHFS<sup>3</sup></b>	<b>AHA<sup>5</sup></b>	<b>JCS<sup>6</sup></b>
<b>Contexto de IC</b>					
Diuréticos del asa o tiazídicos	Recomendados <sup>a</sup>	Recomendados <sup>a</sup>	Recomendados <sup>a</sup>	Recomendados, pero evitar el llenado insuficiente y el empeoramiento de la función renal por una fisiología restrictiva <sup>a</sup>	Recomendados <sup>a</sup>
Nitratos o carperitida (ICA)	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Podrían considerarse <sup>a</sup>
Catecolaminas, inhibidor de PDE (ICA)	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Podrían considerarse <sup>a</sup>
Betabloqueantes	No recomendados, retirar la prescripción (deben evitarse) <sup>a</sup>	Evitación o uso con mucha precaución <sup>a</sup>	Evitación o uso con mucha precaución <sup>a</sup>	No hay datos respecto a un beneficio; es posible que no sean bien tolerados dado el volumen sistólico fijo (deben evitarse) <sup>a</sup>	Podría considerarse la administración a una dosis tolerada <sup>a</sup>
Inhibidores de la ECA/ARA	No recomendados (deben evitarse) <sup>a</sup>	Evitación o uso con mucha precaución <sup>a</sup>	Evitación o uso con mucha precaución <sup>a</sup>	No hay datos respecto a un beneficio; es posible que agudicen la hipotensión asociada a la amiloidosis a causa de una disfunción del sistema nervioso autónomo (deben evitarse) <sup>a</sup>	Podría considerarse la administración a una dosis tolerada <sup>a</sup>
Sacubitrilo/valsartán	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	No hay datos respecto a un beneficio; es posible que agudicen la hipotensión asociada a la amiloidosis a causa de una disfunción del sistema nervioso autónomo (deben evitarse) <sup>a</sup>	Ninguna recomendación
ARM	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Recomendados <sup>a</sup>	Podría considerarse su uso junto con diuréticos del asa si la presión arterial y la función renal son adecuadas <sup>a</sup>	Podría considerarse la administración a una dosis tolerada <sup>a</sup>
<b>Contexto de FA/aleteo auricular/taquicardia</b>					
Digoxina	Podría considerarse <sup>b</sup>	Evitación o uso con mucha precaución <sup>b</sup>	Evitación o uso con mucha precaución <sup>b</sup>	Podría considerarse; uso con precaución <sup>b</sup>	No recomendada (debe evitarse) <sup>a</sup>
Amiodarona	Podría considerarse (primera elección) <sup>a</sup>	Ninguna recomendación	Podría considerarse (primera elección) <sup>a</sup>	Podría considerarse (primera elección) <sup>a</sup>	Ninguna recomendación
Betabloqueantes	No recomendados (deben evitarse) <sup>a</sup>	Evitación o uso con mucha precaución <sup>a</sup>	Evitación o uso con mucha precaución <sup>a</sup>	Podrían considerarse <sup>a</sup>	Decisión caso por caso (puede considerarse) <sup>a</sup>
CA no DHP: AC-ATTR, función del VI preservada	Ninguna recomendación	Evitación o uso con mucha precaución <sup>a</sup>	Evitación o uso con mucha precaución <sup>a</sup>	Evitación siempre que sea posible <sup>a</sup>	Decisión caso por caso (puede considerarse) <sup>a</sup>
CA no DHP: AC-ATTR, función del VI reducida					No recomendados (deben evitarse) <sup>a</sup>
CA no DHP: AC-AL				No recomendados (deben evitarse) <sup>a</sup>	No recomendados (deben evitarse) <sup>a</sup>
¿Anticoagulación independientemente de la puntuación CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc?	Sí (recomendada) <sup>a</sup>	Ninguna recomendación	Sí (recomendada) <sup>a</sup>	Sí (recomendada) <sup>a</sup>	Ninguna recomendación
¿Anticoagulación en RS?	Podrían considerarse <sup>a</sup>	Ninguna recomendación	Ninguna recomendación	Podrían considerarse <sup>a</sup>	Ninguna recomendación
<sup>a</sup> Opinión de consenso de expertos. <sup>b</sup> Evidencia procedente de un análisis por subgrupos, de estudios retrospectivos o de series de casos. Verde = considerado con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos; amarillo = considerado con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos; rojo = considerado con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento; blanco = no considerado. ECA = enzima de conversión de la angiotensina; FA = fibrilación auricular; ICA = insuficiencia cardíaca aguda; AC-AL = amiloidosis cardíaca por cadena ligera de amiloide; ARA = antagonista de receptores de angiotensina; TA = taquicardia auricular; AC-ATTR = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide; CA = calcioantagonista; CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc = insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, antecedentes previos de ictus o accidente isquémico transitorio o tromboembolismo, enfermedad vascular, edad 65-74 años, categoría de sexo; DHP = dihidropiridina; ACOD = anticoagulante oral directo; NdE = nivel de la evidencia; ARM = antagonista de receptores de mineralcorticoides; PDE = fosfodiesterasa; RS = ritmo sinusal; AVK = antagonista de vitamina K; otras abreviaturas como en la <b>tabla 1</b> .					

conveniencia [de la anticoagulación] en casos seleccionados de pacientes en ritmo sinusal<sup>1</sup>. Según lo indicado en el documento de la AHA, «una reducción de la amplitud de

la onda A y las velocidades de la orejuela auricular izquierda en la ecocardiografía» pueden justificar el empleo de una anticoagulación empírica, incluso en presencia de un



ritmo sinusal<sup>6</sup>. El papel de la anticoagulación en los pacientes con AC y ritmo sinusal constituye otra necesidad insatisfecha en el manejo de los pacientes.

**¿CUÁNDO ESTÁ INDICADA LA ELECTROCARDIOGRAFÍA AMBULATORIA?** Los pacientes con AC tienen un riesgo elevado de arritmias auriculares y trastornos de la conducción. La electrocardiografía (ECG) ambulatoria puede detectar la presencia de bloqueos auriculoventriculares y bradicardia, episodios de fibrilación auricular o arritmias ventriculares<sup>3</sup>, y permite investigar la relación entre los síntomas y la fibrilación auricular bradicárdica<sup>8</sup>. A pesar de estas posibles aplicaciones, los documentos de la CCS y la CHFS<sup>4</sup>, de la AHA<sup>6</sup> y de la JSC<sup>8</sup> no incluyen ningún comentario sobre el papel de la ECG ambulatoria. La declaración de la ESC recomienda un ECG ambulatorio al año en los pacientes con AC-AL o AC-ATTR, con independencia de su estabilidad clínica o del tratamiento<sup>1</sup>. El documento de la DGK recomienda la ECG ambulatoria cada 6 meses en la AC-AL, o cada 12 meses cuando se alcanza la remisión o la estabilidad clínica, y cada 12 meses en la AC-ATTR<sup>3</sup>. La ECG ambulatoria debe repetirse también cuando los pacientes presentan síntomas como vértigo, síncope o palpitaciones<sup>3</sup>.

**¿A QUÉ PACIENTES SE LES DEBE IMPLANTAR UN MARCAPASOS?** Las recomendaciones para el tratamiento con un dispositivo se resumen en la **tabla 4**. La guía de la JCS identifica 2 posibles situaciones que justifican que se implante un marcapasos: 1) bloqueo auriculoventricular; y 2) síndrome del seno enfermo o fibrilación auricular con bradicardia<sup>8</sup>. Las indicaciones para el implante de un marcapasos para los bloqueos auriculoventriculares son las mismas que en los pacientes sin AC. La fibrilación auricular con bradicardia justifica el implante de un marcapasos tan solo cuando es sintomática, y debe documentarse la relación causal entre la arritmia y los síntomas<sup>8</sup>. La declaración de la DGK es la única que afirma que «en principio, el tratamiento con un dispositivo [es decir, un marcapasos o un desfibrilador] únicamente se contempla si cabe prever una mediana de esperanza de vida de como mínimo 1 año»<sup>3</sup>. Según lo indicado en las declaraciones de la ESC y la AHA, debe implantarse un marcapasos según las indicaciones estándares<sup>1,6</sup>, y no se menciona la supervivencia esperada.

**¿CUÁNDO ESTÁ INDICADO UN DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO IMPLANTABLE?** Todos los documentos coinciden en señalar que debe ofrecerse el empleo de un desfibrilador automático implantable a los pacientes según las indicaciones estándares para la prevención secundaria, con la excepción parcial de la guía de la JCS, que no asigna una indicación de clase I para la prevención secundaria debido a la falta de un beneficio pronóstico demostrado y a la frecuencia de la actividad eléctrica sin

pulso como causa última de la muerte<sup>8</sup>. La actitud respecto al desfibrilador automático implantable para la prevención primaria varía entre la de una «indicación (de profilaxis primaria) más bien generosa» (DGK)<sup>3</sup> y la de que «generalmente no se recomienda» (ESC)<sup>1</sup>.

**¿CUÁNDO ESTÁ INDICADA LA TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA?** Todos los documentos hacen referencia a las recomendaciones de las correspondientes sociedades nacionales e internacionales cuando no hay ninguna evidencia específica respecto a la AC<sup>1,3,6,8</sup>. No obstante, las indicaciones para la terapia de resincronización cardíaca se establecieron en pacientes con IC no amiloidótica, y por lo tanto en un modelo fisiopatológico distinto del de la AC, lo cual pone de relieve la necesidad de nuevas investigaciones en el contexto específico de la AC. La declaración de la ESC es la única que recomienda considerar la posible conveniencia de una terapia de resincronización cardíaca en los pacientes que necesitan el implante de un marcapasos, si se prevé que la carga de la estimulación va a ser alta<sup>1</sup>.

**¿QUÉ PACIENTES SON CANDIDATOS A UN TRASPLANTE DE CORAZÓN?** En los pacientes con AC-ATTR, los candidatos a un trasplante de corazón no deben presentar ninguna enfermedad extracardíaca importante<sup>3,4</sup>. En los pacientes con AC-AL, puede contemplarse la posibilidad de un trasplante de corazón para permitir aplicar una estrategia de autotrasplante de células madre a pesar de una disfunción cardíaca grave, o después de la erradicación del clon celular del plasma en pacientes con una disfunción cardíaca grave persistente<sup>4</sup>. Ninguno de los documentos especifica el papel del tratamiento modificador de la enfermedad después del trasplante cardíaco, ya sea solo o junto con un trasplante de hígado, ni en un paciente al que se ha trasplantado el corazón tras un trasplante en cadena (*domino transplantation*).

**¿CUÁNDO PODEMOS CONSIDERAR EL EMPLEO DE UNA ASISTENCIA CIRCULATORIA MECÁNICA?** El pequeño tamaño de la cavidad ventricular izquierda y la fisiología restrictiva hacen que los pacientes con AC no sean buenos candidatos para el implante de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda<sup>4</sup>. Además, hay evidencias derivadas de estudios de cohorte retrospectivos sobre la viabilidad del empleo del balón de contrapulsación intraaórtico como puente para el trasplante y el implante de un corazón artificial total<sup>25</sup>. Un mejor conocimiento de las indicaciones y contraindicaciones para el uso de tratamientos avanzados para la insuficiencia cardíaca en la AC es, pues, otra necesidad insatisfecha.

**¿DE QUÉ FORMA PODEMOS ELEGIR ENTRE DIFERENTES TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD? AC por cadena ligera de amiloide.** Los tratamientos modificadores de la enfermedad

<b>TABLA 4. Resumen de los posicionamientos acerca de la ablación percutánea, los tratamientos con dispositivos y el trasplante de corazón</b>					
<b>Estrategia</b>	<b>ESC<sup>1</sup></b>	<b>DGK<sup>2</sup></b>	<b>CCS/CHFS<sup>3</sup></b>	<b>AHA<sup>5</sup></b>	<b>JCS<sup>6</sup></b>
Ablación de FA	Datos escasos y controvertidos	Ninguna recomendación	Eficacia incierta	Podría considerarse en casos seleccionados <sup>a</sup>	Podría considerarse en pacientes con FA paroxística, sin dilatación de la AI o hipertrofia del VI <sup>a</sup>  Está contraindicada en pacientes con amiloidosis por AL, mal pronóstico y dilatación de la AI grave, e hipertrofia del VI (debe evitarse) <sup>b</sup>
Marcapasos	Podría considerarse según las indicaciones estándares <sup>a</sup>	Podría considerarse según las indicaciones estándares <sup>a</sup>  Está contraindicado en pacientes con una mediana de esperanza de vida < 1 año (debe evitarse) <sup>b</sup>	Podría considerarse según las indicaciones estándares <sup>a</sup>	Podría considerarse según las indicaciones estándares <sup>a</sup>	Podría considerarse en pacientes con factores de riesgo (bloqueo de primer grado, frecuencia de Wenckebach < 100 lpm, AH > 70 ms, HV > 55 ms, bloqueo de rama del haz), síndrome del seno enfermo sintomático o FA bradicárdica <sup>a</sup>
DAI	Se recomienda para la prevención secundaria <sup>a</sup>	Se recomienda para la prevención secundaria <sup>a</sup>	Se recomienda para la prevención secundaria <sup>a</sup>	Se recomienda para la prevención secundaria (MSC abortada con una supervivencia esperada > 1 año o arritmias ventriculares trascendentes) <sup>a</sup>	Podría considerarse en pacientes con hipertrofia leve, función sistólica/diastólica preservada y un buen pronóstico después de un tratamiento adecuado <sup>a</sup>
	Generalmente no se recomienda para la prevención primaria (debe evitarse) <sup>a</sup>	Podría considerarse en la prevención primaria (especialmente si hay un aumento del riesgo de mortalidad según los parámetros analíticos séricos o de diagnóstico por la imagen y/o TVNs documentadas) <sup>a</sup>  Está contraindicado en pacientes con una mediana de esperanza de vida < 1 año (debe evitarse) <sup>b</sup>	Debe utilizarse un enfoque individualizado para la prevención primaria (puede considerarse) <sup>a</sup>	Beneficio cuestionable en prevención primaria (puede considerarse) <sup>a</sup>	Está contraindicado en pacientes con un mal pronóstico (< 1 año) (debe evitarse) <sup>b</sup>
TRC	Podría considerarse si se prevé una carga de estimulación elevada <sup>b</sup>	Podría considerarse según las indicaciones estándares <sup>b</sup>	No hay ninguna evidencia específica	Podría considerarse en pacientes con dependencia de marcapasos <sup>b</sup>	Podría considerarse en pacientes con BRI y una supervivencia esperada >1 año <sup>b</sup>  Está contraindicada en pacientes con un mal pronóstico (< 1 año), un QRS < 150 ms, alteraciones de la conducción distintas del BRI (debe evitarse) <sup>b</sup>
Trasplante de corazón	Podría considerarse en casos seleccionados <sup>a</sup>	Ninguna recomendación	Podría considerarse en pacientes seleccionados con una IC avanzada, en los que no hay manifestaciones extracardiácas trascendentes y el riesgo de progresión de la enfermedad se considera bajo y/o controlable con el tratamiento modificador de la enfermedad <sup>a</sup>	Podría considerarse en pacientes con IC en estadio D <sup>a</sup>	Ninguna recomendación
ACM	El DAVI no es apropiado en la mayor parte de los pacientes (debe evitarse) <sup>a</sup>	Ninguna recomendación	Papel incierto	Datos limitados	Ninguna recomendación

<sup>a</sup> Evidencia procedente de un análisis por subgrupos, de estudios retrospectivos o de series de casos. <sup>b</sup> Opinión de consenso de expertos. Verde = considerado con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos; amarillo = considerado con una coincidencia sustancial con ≥ 1 de los demás documentos; rojo = considerado con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento; blanco = no considerado.

TRC = terapia de resincronización cardíaca; IC = insuficiencia cardíaca; DAI = desfibrilador automático implantable; AI = aurícula izquierda; BRI = bloqueo de rama izquierda del haz; DAVI = dispositivo de asistencia ventricular izquierda; ACM = asistencia circulatoria mecánica; TVNs = taquicardia ventricular no sostenida; MSC = muerte súbita cardíaca; otras abreviaturas como en las tablas 1 y 3.

**TABLA 5. Recomendaciones acerca de los fármacos modificadores de la enfermedad para la amiloidosis por ATTRv o por ATTRwt**

Fármaco	ESC <sup>1</sup>	DGK <sup>2</sup>	CCS/CHFS <sup>3</sup>	AHA <sup>5</sup>	JCS <sup>6</sup>
Tafamidis	AC-ATTRwt o AC-ATTRv (recomendado) <sup>a</sup> AC-ATTRv + PN (estadio 1) (recomendado) PN-ATTRv (estadio 1) (recomendado) <sup>b</sup>	AC-ATTRwt o AC-ATTRv (recomendado) <sup>a</sup>	Recomendado en pacientes con AC-ATTR y síntomas de la clase funcional I-III de la NYHA <sup>a</sup>	Pacientes con una afectación predominantemente cardíaca por ATTRv o ATTRwt, con síntomas de la clase funcional I a III de la NYHA (recomendado) <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AC-ATTRwt con síntomas de una clase funcional I-II de la NYHA (recomendado)</li> <li>AC-ATTRwt con síntomas de la clase funcional III de la NYHA (recomendado)</li> <li>PN-ATTRv y AC con síntomas de una clase funcional I-II de la NYHA (recomendado)</li> <li>PN-ATTRv y AC con síntomas de una clase funcional III de la NYHA (recomendado)<sup>b</sup></li> </ul>
Comentarios	Recomendaciones de la guía sobre IC de la ESC: <ul style="list-style-type: none"> <li>AC-ATTRwt con síntomas de la clase funcional I-II de la NYHA (clase I, NdE B)</li> <li>AC-ATTRwt con síntomas de la clase funcional I-II de la NYHA (clase I, NdE B)</li> </ul> Supervivencia esperada razonable	Deben cumplirse los criterios de inclusión y exclusión del ATTR-ACT Se requiere una decisión caso por caso cuando hay síntomas de la clase funcional III de la NYHA	Deben considerarse los criterios de inclusión (NT-proBNP > 600 ng/l) y de exclusión (clase funcional IV de la NYHA, discapacidad funcional grave, prueba de la marcha 6MWD < 100 m) del ATTR-ACT al determinar si es apto para el tratamiento El beneficio esperado es mayor en los pacientes con síntomas de la clase funcional I-II de la NYHA	No se observó un beneficio con el tafamidis en los pacientes con una clase funcional IV de la NYHA, una estenosis aórtica grave o una FGe < 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Se requiere una documentación histológica de los depósitos de ATTR de amiloide en el corazón o el tejido periférico. Dosis de tafamidis: 20 mg PN, 80 mg AC
Patisirán	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) <sup>a</sup> PN-ATTRv (estadio 1-2) + AC (recomendado) <sup>b</sup>	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) <sup>a</sup> No hay datos suficientes acerca de la PN-ATTRv (estadio 1-2) + AC	ATTRv con PN ambulatoria (recomendado) <sup>a</sup> No hay datos suficientes acerca de la PN-ATTRv + AC	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) <sup>a</sup> —	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) <sup>a</sup> No hay datos suficientes acerca de la PN-ATTRv + AC
Inotersén	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) <sup>a</sup>	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) <sup>a</sup>	ATTRv con PN ambulatoria (recomendado) <sup>a</sup>	PN-ATTRv (estadio 1-2) (recomendado) <sup>a</sup>	No autorizado en Japón

<sup>a</sup> Evidencia obtenida en un ensayo clínico en esa población específica. <sup>b</sup> Evidencia procedente de un análisis por subgrupos, de estudios retrospectivos o de series de casos. Verde = considerado con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos; blanco = no considerado.

6MWD = distancia recorrida en 6 minutos; AC-ATTR = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide; AC-ATTRv = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide variante; AC-ATTRwt = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide de tipo natural; AC = amiloidosis cardíaca; FGe = filtración glomerular estimada; NYHA = *New York Heart Association*; PN = polineuropatía; otras abreviaturas como en las tablas 1, 3 y 4.

bloquean o retrasan el depósito de amiloide. Por lo que respecta a la AC-AL, todos los documentos recomiendan en general una colaboración entre cardiólogos y hematólogos, sin dar más detalles al respecto<sup>1,3,4,6,8</sup>.

**AC-ATTR sin afectación neurológica.** El tafamidis es en la actualidad el único tratamiento autorizado para los pacientes con AC-ATTRwt o AC-ATTRv sin polineuropatía<sup>1,3,4,6,8</sup>. Los documentos de las sociedades establecen indicaciones diversas para su uso en función de la clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), tal como se resume en la **tabla 5**. Concretamente, la indicación para el tafamidis es diversa y se establece con independencia de la clase funcional de la NYHA (ESC)<sup>1</sup>, para las clases funcionales I-III de la NYHA (AHA)<sup>6</sup>, o preferiblemente en las clases funcionales I-II de la NYHA (CCS/CHFS y DGK)<sup>3,4</sup>. Además, la guía de la JCS incluye una recomendación más fuerte (clase IIa, nivel de la evidencia: B) para la clase funcional I-II de la NYHA que para la clase funcional III de la NYHA (clase IIb, nivel de la evidencia: B)<sup>8</sup>. Podemos añadir que la guía sobre la insuficiencia cardíaca de la ESC incluye una recomendación de clase I,

nivel de la evidencia: B para el uso del tafamidis en pacientes con una clase funcional I o II de la NYHA, sin abordar explícitamente la cuestión de los pacientes con una clase funcional III de la NYHA<sup>2</sup>.

La *Food and Drug Administration* (Administración de Alimentos y Medicamentos) de los Estados Unidos aprobó el empleo de la dosis de 80 mg (en forma de cuatro cápsulas de 20 mg) o una sola cápsula de 61 mg. Según se afirma en el anexo al documento de la AHA, «Aunque la dosis de 20 mg no ha sido autorizada, los clínicos pueden considerar su uso en pacientes en los que el coste de fármaco comporte un problema de asequibilidad, ya que la evidencia existente indica un beneficio con la dosis de 20 mg»<sup>7</sup>.

En resumen, 2 necesidades insatisfechas importantes en cuanto al uso del tafamidis son su papel en pacientes con síntomas de la clase funcional III de la NYHA (que presentaron un aumento de la frecuencia de las hospitalizaciones en un análisis por subgrupos del ATTR-ACT [Eficacia y seguridad de las dosis de tafamidis en el ensayo *Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical*

**TABLA 6. Protocolos de seguimiento propuestos para los pacientes con amiloidosis cardíaca**

ESC <sup>1</sup>	DGK <sup>2</sup>	CCS/CHFS <sup>3</sup>	AHA <sup>5</sup>	JCS <sup>6</sup>
<p>AC-AL</p> <p>Cada mes (durante el tratamiento hematológico inicial):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma completo, bioquímica básica, NT-proBNP y troponina</li> <li>Cuantificación de cadena ligera libre en suero</li> <li>Evaluación clínica por parte de hematología</li> <li>Evaluación por parte de cardiología si está indicado clínicamente</li> </ul> <p>Cada 3-4 meses (después de finalizar el tratamiento hematológico inicial):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hemograma completo, bioquímica básica, NT-proBNP y troponina</li> <li>Cuantificación de cadena ligera libre en suero</li> <li>Evaluación clínica por parte de hematología</li> </ul> <p>Cada 6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ECG</li> <li>Ecocardiografía/RMC</li> <li>Evaluación por parte de cardiología</li> </ul> <p>Cada 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ECG Holter de 24 horas</li> </ul> <p>AC-ATTR</p> <p>Cada 6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ECG</li> <li>Análisis de sangre, incluido el NT-proBNP y la troponina</li> <li>Evaluación neurológica (en el caso de la ATTRv)</li> <li>6MWD (opcional)</li> <li>KCCQ (opcional)</li> </ul> <p>Cada 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ecocardiografía/RMC</li> <li>ECG Holter de 24 horas</li> <li>Evaluación oftalmológica (en el caso de la ATTRv)</li> </ul>	<p>AC-AL</p> <p>Durante el tratamiento farmacológico específico</p> <p>Cada 3 meses (o después de cada 2 nuevos ciclos de tratamiento):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NT-proBNP</li> <li>Troponina T o I</li> </ul> <p>Cada 6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ECG en reposo + ECG Holter</li> <li>Ecocardiografía transtorácica, incluidas determinaciones del <i>strain</i></li> <li>Si se dispone de ello: RMC, incluido el RTG y el mapeo T1</li> </ul> <p>Después de la remisión o en estado estable sin tratamiento específico</p> <p>Cada 6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ECG en reposo</li> <li>NT-proBNP</li> <li>Troponina T o I</li> <li>Ecocardiografía transtorácica, incluidas determinaciones del <i>strain</i></li> </ul> <p>Cada 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ECG Holter</li> <li>RMC adicional, incluido RTG y mapeo T1 en caso de sospecha de progresión de la enfermedad debido a los resultados de los biomarcadores séricos y/o la ecocardiografía</li> </ul> <p>AC-ATTR</p> <p>Durante el tratamiento farmacológico específico</p> <p>Cada 3-6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>NT-proBNP</li> <li>Troponina T o I</li> </ul> <p>Cada 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ECG en reposo + ECG Holter</li> <li>Ecocardiografía transtorácica, incluidas determinaciones del <i>strain</i></li> <li>Si se dispone de ello: RMC, incluido el RTG y el mapeo T1</li> </ul> <p>Después de la remisión o en estado estable sin tratamiento específico</p> <p>Cada 6 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ECG en reposo</li> <li>NT-proBNP</li> <li>Troponina T o I</li> <li>Ecocardiografía transtorácica, incluidas determinaciones del <i>strain</i></li> </ul> <p>Cada 12 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ECG Holter</li> </ul> <p>Cada 12-24 meses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>RMC adicional, incluido RTG y mapeo T1 en caso de sospecha de progresión de la enfermedad debido a los resultados de los biomarcadores séricos y/o la ecocardiografía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exploraciones de imagen seriadas mediante ecocardiografía o RMC además de la determinación del BNP/NT-proBNP</li> <li>Repetición de la ecocardiografía o RMC cada 6-48 meses o cuando haya un deterioro del cuadro clínico</li> <li>Integración de las exploraciones de imagen y los parámetros de laboratorio indicados</li> <li>La gammagrafía ósea carece de utilidad en el seguimiento de la respuesta al tratamiento</li> </ul>	<p>— (no hay una definición aceptada de la progresión o la respuesta al tratamiento)</p>	<p>—</p>

KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; otras abreviaturas como en las **tablas 1 y 5**.

*Trial*)<sup>26</sup> y el papel de las diversas dosis de tafamidis cuando los pacientes se enfrentan a la toxicidad económica de este tratamiento.

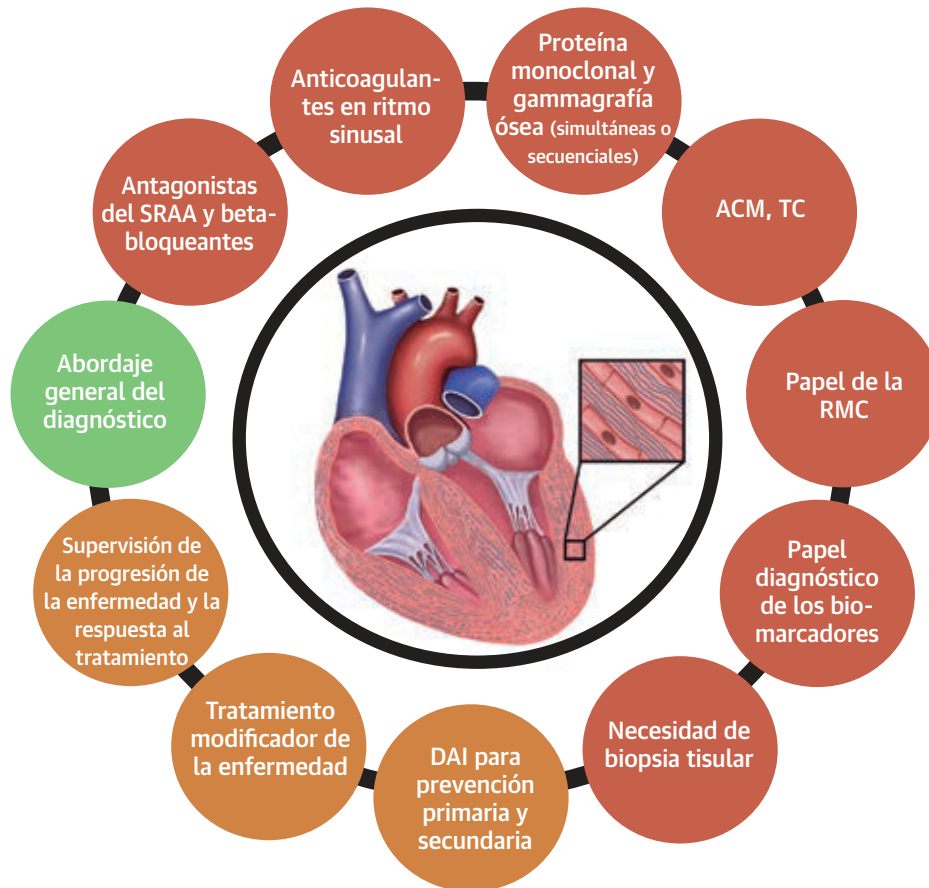
**AC-ATTR junto con polineuropatía.** Las indicaciones para el uso de tratamientos modificadores de la enfermedad en pacientes con un fenotipo mixto cardíaco y neurológico se resumen en la **tabla 5**. La declaración de la ESC es la única que incluye un algoritmo claro para la elección de la medicación en estos pacientes. Debe prescribirse tafamidis a los pacientes con una polineuropatía en estadio 1, y patisirán a los pacientes con una polineuropatía en estadio 1 o 2<sup>1</sup>. Los demás documentos sugieren de manera general una elección basada en la «accesibilidad

y perfil de efectos secundarios» del fármaco<sup>6</sup>, considerando tan solo el tafamidis y el patisirán (JCS)<sup>8</sup> o también otros fármacos como el inotersén (AHA)<sup>6</sup>, el diflunisal (CSS/CHFS, AHA)<sup>4,8</sup> y el galato de epigallocatequina y la doxiciclina (DGK, CCS/CHFS)<sup>3,4</sup>.

#### ¿CUÁL ES EL GRADO MÍNIMO DE AFECTACIÓN CARDÍACA QUE JUSTIFICA UN TRATAMIENTO?

Según lo indicado en todos los documentos, el tratamiento está indicado cuando hay signos claros de afectación cardíaca en la ecocardiografía o la RMC y cuando los pacientes presentan síntomas que pueden atribuirse a la cardiopatía. Una laguna importante en el conocimiento, que no se aborda en ninguno de los documentos, es la de 2 situaciones

### ILUSTRACIÓN CENTRAL Coincidencia entre las guías y áreas de incertidumbre



### Zonas grises que resaltan las necesidades insatisfechas en el manejo de la AC

- Incorporación de «señales de alerta» en el algoritmo diagnóstico
- Secuencia de la gammagrafía ósea en relación con el cribado de cadenas ligeras monoclonales para el diagnóstico
- Uso de la RMC para el diagnóstico
- Papel de los biomarcadores en el diagnóstico y la vigilancia
- Cribado de portadores asintomáticos de genes
- Anticoagulación en ausencia de fibrilación auricular
- Bloqueo neurohormonal en el contexto de una fracción de eyección reducida
- Estabilizadores génicos frente a silenciadores génicos para el tratamiento de la AC-ATTRv
- Supervisión de la respuesta a los tratamientos modificadores de la enfermedad
- Manifestaciones extracardíacas que contraindican los tratamientos avanzados para la IC

Rapezzi C, et al. J Am Coll Cardiol. 2022;79(13):1288-1303.

Se resumen las principales cuestiones abiertas acerca del diagnóstico y el manejo de los pacientes con amiloidosis cardíaca (AC). Los correspondientes sectores del círculo se indican en color **verde** (cuando las guías coinciden en esa cuestión concreta), **naranja** (cuando hay una discrepancia leve) o **rojo** (cuando hay un grado moderado de desacuerdo entre las guías). AC-AL = amiloidosis cardíaca de cadena ligera de amiloide; AC-ATTRv = amiloidosis cardíaca por transtiretina de amiloide variante; RMC = resonancia magnética cardíaca; IC = insuficiencia cardíaca; TC = trasplante de corazón; DAI = desfibrilador automático implantable; ACM = asistencia circulatoria mecánica; SRAA = sistema renina-angiotensina-aldosterona.

<b>TABLA 7. Principales temas evaluados en los 5 documentos y grado de coincidencia o desacuerdo entre ellos</b>					
	<b>ESC<sup>1</sup></b>	<b>DGK<sup>2</sup></b>	<b>CCS/CHFS<sup>3</sup></b>	<b>AHA<sup>5</sup></b>	<b>JCS<sup>6</sup></b>
<b>Diagnóstico</b>					
Abordaje general del diagnóstico	Considerado, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
Secuencia de la gammagrafía y la evaluación de proteína monoclonal	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos
Puntuaciones ecocardiográficas	Consideradas, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	Consideradas, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos
Biomarcadores	No considerados	No considerados	No considerados	No considerados	Considerados, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento
Trazador para la gammagrafía ósea	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos
SPECT	No considerada	No considerada	No considerada	No considerada	No considerada
Recomendación de la RMC	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos
Biopsia tisular	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento
Pruebas genéticas	Consideradas, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Consideradas, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
<b>Predicción del riesgo y manejo</b>					
Cribado de detección génica en los familiares	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos
Seguimiento de los portadores de mutaciones	Considerado, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	No considerado	No considerado	Considerado, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	Considerado, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento
Estratificación del riesgo en la AC	Considerada, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	No considerada	No considerada	No considerada	Considerada, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento
<b>Fármacos para la IC</b>					
IECA/ARA	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
IRAN	No considerados	No considerados	No considerados	No considerados	No considerados
Betabloqueantes	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
ARM	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos

Continúa en la página siguiente

<b>TABLA 7. Continuación</b>					
	<b>ESC<sup>1</sup></b>	<b>DGK<sup>2</sup></b>	<b>CCS/CHFS<sup>3</sup></b>	<b>AHA<sup>5</sup></b>	<b>JCS<sup>6</sup></b>
Diuréticos del asa	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
Digoxina	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos
Anticoagulación para la FA	Considerada, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
Anticoagulación en RS	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	No considerada	No considerada	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos
Cierre de la orejuela de la AI	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado
Aislamiento de venas pulmonares					
ECG ambulatorio	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	No considerado	No considerado	No considerado
Marcapasos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	No considerado	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos
DAI para prevención secundaria	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento
DAI para prevención primaria	Considerado, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos
TRC	Considerada, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerada, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos
Trasplante de corazón	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	No considerado	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	No considerado
Asistencia circulatoria mecánica	Considerada, con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento	No considerada	No considerada	No considerada	No considerada
Tratamientos modificadores de la enfermedad					
AC-AL	No considerados	No considerados	No considerados	No considerados	No considerados
AC-ATTR sin afectación neurológica	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos
AC-ATTR junto con PN	Considerados, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerados, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos
Grado mínimo de afectación cardíaca para el tratamiento	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado
Edad o IC avanzada como criterios de exclusión para el tratamiento	No consideradas	No consideradas	No consideradas	No consideradas	No consideradas

Continúa en la página siguiente

<b>TABLA 7. Continuación</b>					
	<b>ESC<sup>1</sup></b>	<b>DGK<sup>2</sup></b>	<b>CCS/CHFS<sup>3</sup></b>	<b>AHA<sup>5</sup></b>	<b>JCS<sup>6</sup></b>
Tratamiento de los portadores asintomáticos	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado
Seguimiento de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	Considerado, con una coincidencia sustancial con $\geq 1$ de los demás documentos	No considerado	No considerado
Coste del tratamiento modificador de la enfermedad	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado	No considerado

Verde = considerado con una coincidencia sustancial con todos los demás documentos; amarillo = considerado con una coincidencia sustancial con  $\geq 1$  de los demás documentos; rojo = considerado con un posicionamiento específico que no se da en ningún otro documento; blanco = no considerado.

IRAN = inhibidor de receptores de angiotensina y neprilisina; SPECT = tomografía computarizada por emisión monofotónica; otras abreviaturas como en las **tablas 1, 3 y 4**.

que plantean un verdadero reto, a saber: 1) afectación cardíaca en pacientes asintomáticos; o 2) gammagrafía ósea positiva sin signos claros en la ecocardiografía o la RMC en pacientes que pueden estar sintomáticos o asintomáticos.

#### ¿PUEDEN SER LA EDAD O LA IC AVANZADA CRITERIOS DE EXCLUSIÓN PARA EL TRATAMIENTO?

Según lo indicado en el documento de la ESC, una edad fisiológica de  $>70$  años o una IC avanzada contraindican el autotrasplante de células madre<sup>1</sup>. Los demás documentos no mencionan ninguna contraindicación para el tratamiento en función de la edad o la gravedad de la IC excepto por la clase funcional IV o la clase funcional III-IV de la NYHA que contraindican el empleo del tafamidis.

#### ¿CÓMO PODEMOS EVALUAR LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD Y EL TRATAMIENTO?

Las recomendaciones respecto a la evaluación de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento son sumamente diversas en los distintos documentos (**tabla 6**), lo cual pone de manifiesto la falta de una evidencia específica. Claramente, la progresión de la enfermedad es una importante «zona gris» y un área de investigación activa.

#### CONCLUSIONES

La ESC<sup>1</sup>, la DGK<sup>3</sup>, la CCS y la CHFS<sup>4,5</sup>, la AHA<sup>6</sup> y la JSC<sup>8</sup> han proporcionado una guía respecto al diagnóstico y el tratamiento de la AC. Estos documentos proporcionan una guía útil a los clínicos que tratan a pacientes con AC y todos ellos incluyen lo siguiente: 1) un algoritmo para establecer un diagnóstico etiológico definitivo; 2) un énfasis en el diagnóstico no invasivo con el uso combinado de la gammagrafía ósea y la exclusión de la presencia de una proteína monoclonal; y 3) un algoritmo diagnóstico que describe las indicaciones para el empleo de los nuevos tratamientos modificadores de la enfermedad para la AC sintomática con o sin afectación neurológica. Los documentos pueden diferir por lo que respecta a otros puntos, y muy especialmente en cuanto a: 1) la secuencia óptima

del cribado de detección de la proteína monoclonal y la gammagrafía ósea en el algoritmo diagnóstico; 2) el papel de la ecocardiografía, los biomarcadores y la RMC en el diagnóstico; y 3) las recomendaciones para el uso del tratamiento médico según las guías para la IC con fracción de eyección reducida. Un análisis integrado de los 5 documentos pone de relieve múltiples zonas grises o lagunas del conocimiento, incluidas varias cuestiones relativas al diagnóstico (el papel de los biomarcadores y de la RMC, la secuencia del cribado para detectar una proteína monoclonal y la gammagrafía ósea), la estratificación del riesgo y la individualización del tratamiento, el inicio del tratamiento en los portadores de mutaciones patógenas, la prescripción de anticoagulantes a pacientes en ritmo sinusal y la de fármacos para la insuficiencia cardíaca, los criterios de respuesta (o ausencia de respuesta) a tratamientos modificadores de la enfermedad y el papel del implante de un desfibrilador para la prevención primaria (**tabla 7, ilustración central**). Un mejor conocimiento de las lagunas existentes y de las necesidades insatisfechas resalta áreas de interés para la futura investigación de las estrategias de diagnóstico y manejo de la AC.

#### APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El Prof. Rapezzi ha sido conferenciante y ha recibido pagos por consultoría de Pfizer, Alnylam y Eidos; y ha recibido una subvención de investigación para su centro de Pfizer. El Prof. Emdin y los Drs. Vergaro y Aimò han recibido pagos por consultoría de Pfizer; y su centro ha recibido financiación para ensayos clínicos de Pfizer. El Dr. Sinagra ha sido consultor de Novartis, AstraZeneca, Dompè, Impulse Dynamics y Biotronik; y ha recibido pagos para congresos de Novartis, Bayer, AstraZeneca, Boston Scientific, Vifor Pharma, Menarini y Akcea Therapeutics. El Dr. Merlo ha recibido pagos para congresos de Pfizer y Vifor Pharma; y ha recibido apoyo de subvenciones de investigación de Pfizer. La Dra. Fontana ha sido consultora de Pfizer, Intellia, Alnylam, Ionis, Janssen, Novo Nordisk y Akcea; y ha recibido subvenciones de investigación de Pfizer y Eidos. El Dr. Maurer ha recibido las subvenciones del NIH R01HL139671, R21AG058348 y K24AG036778; han recibido pagos por consultoría de Intellia, Novo-Nordisk, Pfizer,



Eidos, Prothena, Akcea y Alnylam; y su centro ha recibido financiación para ensayos clínicos de Pfizer, Prothena, Eidos y Alnylam. El Dr. García-Pavía ha sido conferenciante y ha recibido pagos por consultoría de Pfizer, Alnylam, Akcea, Neuroimmune y Eidos; y ha recibido una subvención de investigación para su centro de Pfizer. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

**DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA:** Prof Claudio Rapezzi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Ospedale di Cona, Via Aldo Moro 8, 44124 Cona (Ferrara), Italia. Correo electrónico: claudio.rapezzi@unife.it.

## BIBLIOGRAFÍA

- García-Pavía TA, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:512-526.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.
- Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clin Res Cardiol.* 2021;110:479-506.
- Fine NM, Davis MK, Anderson K, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society Joint Position Statement on the Evaluation and Management of Patients With Cardiac Amyloidosis. *Can J Cardiol.* 2020;36:322-334.
- O'Meara E, McDonald M, Chan M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFrEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol.* 2020;36:159-169.
- Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020;142:e7-e22.
- Addendum to: Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144:e10.
- Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al. JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circ J.* 2020;84:1610-1671.
- Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *Eur Heart J.* 2019;40:3699-3706.
- García-Pavía P, Bengel F, Brito D, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:895-905.
- Vergaro G, Aimo A, Barison A, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *Eur J Prev Med.* 2020;27:1806-1815.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation.* 2016;133:2404-2412.
- Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2020;13:909-920.
- Arvanitis M, Koch CM, Chan GG, et al. Identification of transthyretin cardiac amyloidosis using serum retinol-binding protein 4 and a clinical prediction model. *JAMA Cardiol.* 2017;2:305-313.
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: part 1 of 2- evidence base and standardized methods of imaging. *J Card Fail.* 2019;25:e1-e39.
- Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: part 2 of 2- diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Card Fail.* 2019;25:854-865.
- Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to image cardiac amyloidosis: a practical approach. *J Am Coll Cardiol Img.* 2020;13:1368-1383.
- Cheng RK, Vasbinder A, Levy WC, et al. Lack of association between neurohormonal blockade and survival in transthyretin cardiac amyloidosis. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e022859.
- Cassidy JT. Cardiac amyloidosis. Two cases with digitalis sensitivity. *Ann Intern Med.* 1961;55:989-994.
- Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation.* 1981;63:1285-1288.
- Muchtar E, Gertz MA, Kumar SK, et al. Digoxin use in systemic light-chain (AL) amyloidosis: contra-indicated or cautious use? *Amyloid.* 2018;25:86-92.
- Sanchis K, Cariou E, Colombat M, et al. Atrial fibrillation and subtype of atrial fibrillation in cardiac amyloidosis: clinical and echocardiographic features, impact on mortality. *Amyloid.* 2019;26:128-138.
- Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000098.
- Feng D, Edwards WD, Oh JK, et al. Intracardiac thrombosis and embolism in patients with cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2007;116:2420-2426.
- Witteles RM. Cardiac transplantation and mechanical circulatory support in amyloidosis. *J Am Coll Cardiol CardioOnc.* 2021;3:516-521.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:1007-1016.

**PALABRAS CLAVE** amiloidosis cardíaca, diagnóstico, guías, manejo, sociedades científicas

**APÉNDICE** Consúltense los apartados de Métodos, Resultados y Bibliografía ampliados y las tablas del suplemento en la versión *online* de este artículo.