

Artículo de revisión

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



Esther González-López^{a,b}, Ángela López-Sainz^a y Pablo Garcia-Pavia^{a,b,c,*}

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

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

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

RESUMEN

Palabras clave:
Amiloidosis cardiaca
Transtiretina
Senil
Hereditaria

La amiloidosis cardiaca es una enfermedad infiltrativa por depósito extracelular de proteínas. De las proteínas proamiloidóticas a nivel cardiaco, la transtiretina produce una de las formas más frecuentes de amiloidosis cardiaca, bien por mutaciones o bien en su forma natural (*wild-type*) conocida previamente como amiloidosis senil. Hasta muy recientemente, el diagnóstico de amiloidosis por transtiretina (ATTR) se producía en reducidas ocasiones y requería confirmación histológica, por lo que establecer el diagnóstico constituía un verdadero reto en la práctica clínica habitual. Además, las opciones terapéuticas específicas para alterar el curso clínico de la enfermedad eran muy limitadas. Sin embargo, avances en el campo de la imagen cardiaca y en la estrategia diagnóstica de la enfermedad están facilitando un reconocimiento creciente de la ATTR. De forma adicional, diversos compuestos capaces de modificar la historia de la enfermedad se encuentran en fases finales de investigación, con resultados prometedores. Dado que una terapia efectiva parece estar cada vez más próxima, se hace imprescindible que los cardiólogos conozcan esta patología en profundidad y estén familiarizados con su diagnóstico y tratamiento. En esta revisión se repasará detalladamente el amplio espectro clínico de la ATTR, así como los recientes avances en el diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope

ABSTRACT

Keywords:
Cardiac amyloidosis
Transthyretin
Senile
Hereditary

Cardiac amyloidosis is an infiltrative disorder caused by extracellular protein deposition. Transthyretin is a proamyloidotic protein that produces one of the most frequent forms of cardiac amyloidosis, either through mutations or a wild-type form (previously known as senile amyloidosis). Until very recently, diagnosis of transthyretin amyloidosis (ATTR) was very uncommon and histological confirmation was mandatory, making diagnosis of ATTR a real challenge in daily clinical practice. Moreover, the specific therapeutic options to alter the clinical course of the disease were very limited. However, advances in cardiac imaging and diagnostic strategies have improved recognition of ATTR. In addition, several compounds able to modify the natural history of the disease are in the final phases of research, with promising results. Given that effective therapies are on the horizon, cardiologists should be well-versed in this disease and be familiar with its diagnosis and treatment. This review describes the broad clinical spectrum of ATTR in detail, as well as recent advances in the diagnosis and treatment of this condition.

© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

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

Correo electrónico: pablogpavia@yahoo.es (P. Garcia-Pavia).

Abreviaturas

ATTRm: amiloidosis por transtiretina, forma hereditaria
 ATTRwt: amiloidosis por transtiretina, forma natural
 HVI: hipertrofia ventricular izquierda
 ICFeP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
 MCH: miocardiopatía hipertrófica
 STC: síndrome del túnel del carpo
 TUDCA: ácido tauroursodesoxicólico

INTRODUCCIÓN

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

Típicamente, las fibras de amiloide, insolubles y resistentes a la proteólisis, se tiñen con rojo Congo, proporcionando birrefringencia verde bajo luz polarizada³. De las más de 30 proteínas que pueden dar lugar a amiloide, solo 5 lo hacen de forma significativa a nivel cardiaco¹:

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

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

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

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

Sin embargo, estas concepciones están cambiando. El diagnóstico tiene implicaciones en cuanto al manejo de los pacientes y, dado el desarrollo de terapias específicas que pueden retrasar o estabilizar el depósito y que son más eficaces en fases iniciales, su realización de manera precoz es importante. En esta revisión se repasarán los avances en el diagnóstico y tratamiento de la ATTR, un campo con significativos progresos recientes y cargado de esperanza para los pacientes.

AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA

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

La TTR tiene predisposición a disgregarse en dímeros y monómeros, capaces de ensamblarse en fibras y depositarse. Las

mutaciones puntuales o el efecto de la edad pueden incrementar esta predisposición, dando lugar a las 2 formas clínicas de la ATTR: la forma hereditaria (ATTRm) y la forma natural (ATTRwt).

AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA

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

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

Hay una fuerte correlación genotipo-fenotipo, con mutaciones que producen un cuadro predominantemente neurológico y otras un cuadro fundamentalmente cardiaco³. Sin embargo, la dicotomización en ATTRm de predominio cardiaco o neurológico puede ser una mera simplificación y el espectro de la enfermedad es mucho más continuo entre ambas formas clínicas.

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

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

Destaca por su relevancia la mutación Val122Ile (p. Val142Ile), que está presente en un 3-4% de la población norteamericana de raza negra³. Aunque su penetrancia es incompleta³, esta mutación se ha asociado a un 47% de aumento de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca (IC)⁶. Recientemente, un estudio señaló la amiloidosis Val122Ile como la cuarta causa de IC en población afrocaribeña británica⁷. Aunque hasta el 30% de los pacientes con esta mutación pueden presentar datos de neuropatía leve⁶, el fenotipo clínico es habitualmente similar a la ATTRwt⁴. Val122Ile no debe considerarse una mutación exclusiva de la población de raza negra, ya que también puede estar presente en población caucásica y, por poner un ejemplo, nosotros la hemos identificado en 4 familias españolas de raza blanca sin antepasados de raza negra.

AMILOIDOSIS POR TRANSTIRETINA NATURAL

La ATTRwt fue descrita por primera vez en 1876. Anteriormente se la denominaba amiloidosis senil, pero su diagnóstico en sujetos en la sexta y séptima décadas de la vida ha hecho que este término esté en desuso. Como curiosidad, el caso más precoz reportado hasta la fecha corresponde a un sujeto estadounidense de 47 años de edad⁸.

La prevalencia de la ATTRwt no se conoce con exactitud. Sin embargo, hay varios datos que sugieren que es una entidad

Tabla 1

Principales características clínicas y diagnósticas de la amiloidosis cardiaca por transtiretina hereditaria y senil

	ATTRwt	ATTRm
Prevalencia	Desconocida. Parece muy frecuente	< 1:100.000
Estudio genético	Ausencia de mutaciones en TTR	Mutación en TTR
Edad de presentación habitual	> 60 años	Variable según mutación causal
Sexo	Predominio masculino. 80% casos	Predominio masculino, con fenotipo más agresivo
Manifestaciones extracardiacas	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome del túnel del carpo (33-49%) • Estenosis del canal lumbar • Rotura atraumática del tendón bíceps braquial (32%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Polineuropatía sensitivo-motora bilateral ascendente • Disautonomía: hipotensión ortostática, diarrea-estreñimiento, disfunción eréctil • Afectación ocular: glaucoma, depósitos intravítreos, pupila festoneada
Afectación cardiaca	Constante	Variable según mutación causal
Presentación cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardiaca (53-86%) • Trastornos de la conducción • FA (43-67%) • EAo degenerativa 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastornos de conducción • Insuficiencia cardiaca • FA poco frecuente (10%)
Técnicas diagnósticas		
ECC	<ul style="list-style-type: none"> • Patrón de pseudoinfarto (63-66%) • Bajo voltaje (22-33%) • HVI Sokolow (6-13%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Patrón de pseudoinfarto (18-69%) • Bajo voltaje (2-25%) • HVI Sokolow (3-8%)
ECO	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia moderada-grave • FEVI leve-moderadamente deprimida (30%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertrofia moderada • FEVI habitualmente conservada
Resonancia magnética cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> • Realce tardío • Elevación de T1 nativo y VEC 	
Gammagrafía ^{99m} Tc-DPD	<ul style="list-style-type: none"> • Grado 2-3 	<ul style="list-style-type: none"> • Grado 0: portadores asintomáticos • Grado 1: afección cardiaca inicial • Grado 2-3: afección cardiaca significativa

ATTRm: amiloidosis hereditaria por transtiretina; ATTRwt: amiloidosis natural; EAo: estenosis aórtica; ECC: electrocardiograma; ECO: ecocardiograma; FA: fibrilación auricular; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TTR: transtiretina; VEC: volumen extracelular.

infradiagnosticada y que probablemente se trate la amiloidosis cardiaca más frecuente^{2,3}. Los datos que apoyan esta hipótesis son:

- La prevalencia de depósito de TTR en autopsias realizadas a personas > 80 años es del 25%³.
- En autopsias de pacientes con IC con fracción de eyección preservada (ICFEp), el 5% presentaba un depósito moderado-grave de TTR⁹.
- Recientemente, nuestro grupo encontró una prevalencia del 13% en pacientes > 60 años ingresados por ICFEp y con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) ≥ 12 mm¹⁰.

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

Los datos de las autopsias muestran que el depósito de TTR en la ATTRwt se produce de forma dispersa en distintos órganos. Sin embargo, el tropismo cardiaco de la TTR hace que el depósito sea mucho mayor en este órgano y que su afectación sea la manifestación clínica principal⁴. Los pacientes pueden presentar síntomas derivados del depósito de TTR a nivel extracardiaco como estenosis del canal lumbar, rotura atraumática del tendón del bíceps o «signo de Popeye» y síndrome del túnel del carpo (STC)³ (figura 1). Todos estos signos ayudan a sospechar el diagnóstico y establecerlo con prontitud. Aunque el STC puede acompañar a otros subtipos de amiloidosis, en la ATTRwt lo hace con mayor frecuencia. Típicamente, el depósito puede preceder a las manifestaciones cardiacas en varios años⁶ y puede usarse como signo indicativo en pacientes ancianos con HVI, especialmente si el STC es bilateral, no

asociado a actividades laborales específicas y en presencia de clase funcional de la *New York Heart Association* \geq II (datos no publicados).

DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS POR TRANSTIRETINA

Presentación clínica

El amiloide puede infiltrar cualquier estructura cardiaca¹. Típicamente, el depósito produce un engrosamiento de las paredes ventriculares que progresivamente empeora la distensibilidad dando lugar a una disfunción diastólica grave. Por ello, la ATTR se ha incluido tradicionalmente como una de las causas de miocardiopatía restrictiva.

Sin embargo, el espectro clínico de presentación de la ATTR es mucho más amplio y heterogéneo. La IC es la forma más frecuente de presentación de ATTR. Tal como se ha comentado previamente, nuestro grupo publicó en 2015 que un protocolo basado en el empleo de ^{99m}Tc-3,3-difosforo-1,2-ácido propanodicarboxílico (Tc-DPD) permitía diagnosticar ATTRwt en una proporción significativa (13%) de los pacientes mayores de 60 años ingresados por ICFEp¹⁰. A partir de este trabajo, la gammagrafía con ^{99m}Tc-DPD se ha incluido en las guías europeas de IC como herramienta útil para la identificación de pacientes con ATTR¹⁴. Sin embargo, la sospecha de ATTR no debe restringirse a ICFEp ya que, a medida que el depósito amiloide progresa, la función contráctil empeora; por lo que la ATTR puede cursar con distintos grados de disfunción sistólica.

La ATTR es una fenocopia de miocardiopatía hipertrófica (MCH) y puede confundirse con ella. En un reciente estudio multicéntrico francés se ha comunicado que el 5% de los pacientes con MCH presentan ATTRm¹⁵. No obstante, nuestra experiencia no es acorde con estos resultados y es posible que la alta tasa registrada pudiese estar en relación con la alta tasa de población de raza negra presente en el país vecino.

Las alteraciones en la conducción cardiaca pueden ser la primera manifestación de la ATTR. La infiltración amiloide del

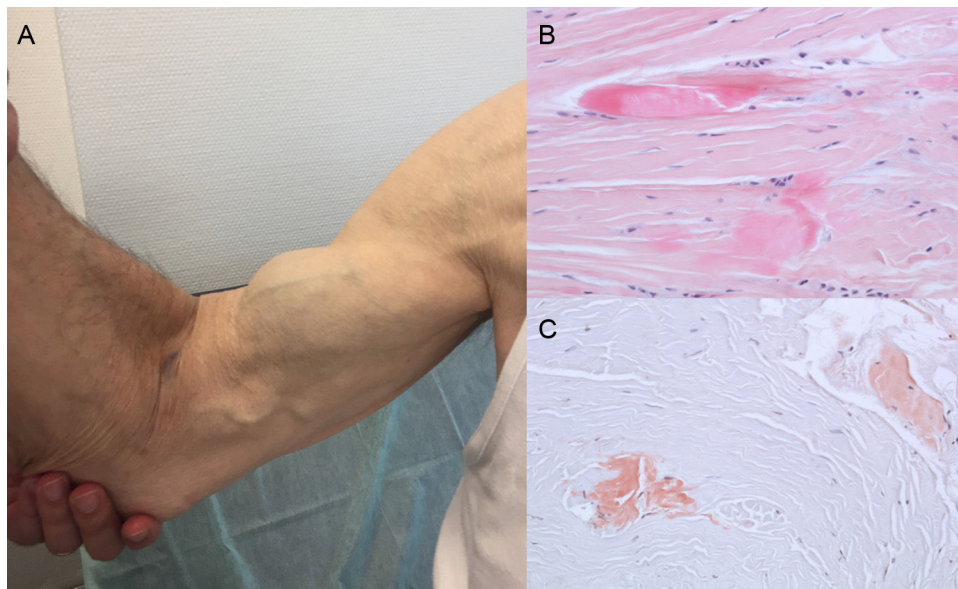


Figura 1. Signos y síntomas en amiloidosis por transtiretina. A: rotura traumática del tendón bíceps derecho («signo de Popeye»). B y C: tinción con hematoxilina-eosina (B) y con rojo congo (C), ambas $\times 200$, de muestra de ligamento del carpo que muestra haces de colágeno denso con presencia de material acelular. Cortesía de la Dra. Clara Salas Antón.

sistema de conducción a nivel del nodo sinusal y aurículoventricular¹ puede hacer necesaria la implantación de marcapasos (tabla 1). En un trabajo reciente de nuestro grupo (en combinación con el grupo de Bolonia) se constató que el 7% de los pacientes con ATTRwt comenzaron con trastornos de conducción¹³.

Las arritmias auriculares también son muy frecuentes en pacientes con ATTRwt¹³ (figura 2 A) y la primera manifestación de la enfermedad puede ser incluso un accidente cerebrovascular⁴. De hecho, el grupo de la Clínica Mayo ha planteado recientemente que quizás debería descartarse la presencia de ATTRwt ante el

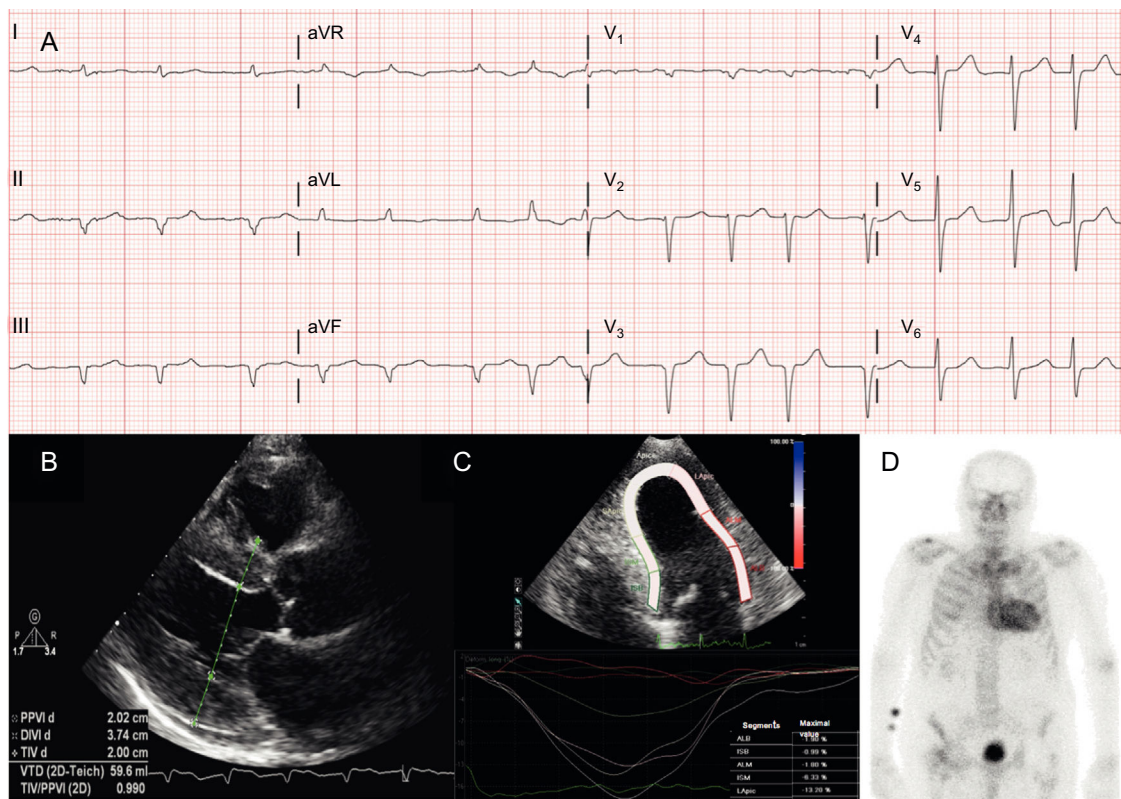


Figura 2. Técnicas diagnósticas en la amiloidosis cardiaca por transtiretina (ATTR). A: electrocardiograma de un paciente con amiloidosis por transtiretina, forma natural (ATTRwt), que muestra fibrilación auricular y patrón de pseudoinfarto en derivaciones inferiores. B: ecocardiograma de paciente con amiloidosis por transtiretina hereditaria por mutación en Val30Met en el que se puede observar hipertrofia ventricular izquierda concéntrica marcada y leve derrame pericárdico. C: *strain* longitudinal regional de paciente con ATTRwt que muestra valores conservados en ápex, con reducción a nivel basal y medio. D: gammagrafía ^{99m}Tc -DPD (^{99m}Tc -ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico) de paciente con ATTRwt que muestra captación biventricular y superior al hueso, correspondiente con grado 3 de Perugini.

diagnóstico de fibrilación auricular (FA) no valvular en ancianos⁸. En contraposición, la FA aparece en mucha menor medida en los pacientes con ATTRm (tabla 1).

Por último, resaltar la posibilidad de coexistencia de ATTR junto con una estenosis aórtica degenerativa. En el último año esta posibilidad se ha destacado en varios trabajos, y un estudio prospectivo ha comunicado una prevalencia de ATTRwt del 6% entre pacientes mayores de 65 años sometidos a reemplazo valvular aórtico¹⁶. En dicho estudio, los pacientes que presentaban ambas entidades mostraron un pronóstico posoperatorio mucho más desfavorable con respecto a los que no tenían ATTRwt (mortalidad del 50 frente al 6,9% tras una mediana de seguimiento de 2,3 años)¹⁶. Al mismo tiempo, otro estudio con Tc-DPD identificó a 5 pacientes con ATTRwt entre los 43 que presentaban estenosis aórtica de bajo flujo-bajo gradiente; lo que supone un 12% de prevalencia¹⁷. Indudablemente, la estenosis aórtica grave y la ATTRwt comparten un mismo perfil demográfico de pacientes y queda por establecer cuál es el tratamiento más adecuado para los individuos con ambas patologías.

Utilidad de las técnicas diagnósticas

El diagnóstico de ATTR constituye un reto en la práctica clínica diaria. Aunque tanto el electrocardiograma como el ecocardiograma desempeñan un papel en el diagnóstico, nuevas técnicas no invasivas han adquirido un papel crucial en la evaluación de estos pacientes.

Electrocardiograma

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

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

Ecocardiograma

Aunque el ecocardiograma constituye la piedra angular del diagnóstico inicial de ATTR, ningún hallazgo es específico³. Típicamente, la ATTR se ha asociado con un ventrículo izquierdo normal o pequeño, con hipertrofia concéntrica³. El consenso del décimo congreso internacional de amiloidosis de 2004 estableció como criterio ecocardiográfico de afección cardiaca por AL la presencia de HVI con un punto de corte de 12 mm a nivel septal, en ausencia de otras causas de HVI⁴. Este criterio se extrapoló posteriormente al resto de formas de amiloidosis (figura 2 B), lo que confirmó un alto grado de especificidad pero baja sensibilidad.

Aunque clásicamente se ha descrito la HVI concéntrica, datos de series actuales han señalado que alrededor del 20% presenta HVI asimétrica¹³.

A pesar de la asociación clásica de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal o levemente disminuida², el rango de FEVI es muy variable⁸. En un estudio reciente de ATTRwt de la Clínica Mayo, casi la mitad de los pacientes presentaba una FEVI < 50%⁸ y en nuestra serie ocurría en el 37%¹³. Además, la evaluación de la función sistólica mediante FEVI en la amiloidosis cardiaca tiene limitaciones; pues valores ligeramente deprimidos implican ya afección cardiaca relevante. Las velocidades obtenidas mediante Doppler tisular, la deformación o *strain* y la fracción de contracción miocárdica permiten superar esas limitaciones y se han propuesto como índices más adecuados para la evaluación de la función cardiaca².

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

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

Biomarcadores

A diferencia de lo que ocurre en la AL, hay menos datos sobre el papel de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y la troponina en la ATTR⁴. Las cifras de NT-proBNP en la ATTR tienden a ser más bajas respecto a la AL⁴, pudiendo reflejar 2 mecanismos fisiopatológicos distintos: toxicidad directa de las cadenas ligeras en la AL frente a daño inducido de los protofilamentos en la ATTR.

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

Resonancia magnética cardiaca

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

La caracterización tisular mediante RMC se basa en:

- Presencia de realce tardío: un patrón subendocárdico global es virtualmente patognomónico de amiloidosis cardiaca, pero solo está presente en alrededor de una cuarta parte de los pacientes y son también compatibles otros patrones como el transmural (el más frecuente) o el parcheado (figura 3). A pesar de su alta sensibilidad y especificidad, se debe tener en cuenta la posibilidad de ausencia de realce tardío (15% de los casos) y, en nuestra experiencia, un porcentaje no desdeñable de falsos negativos por razones técnicas³. Se ha descrito que el patrón de realce transmural conlleva un peor pronóstico evolutivo y es un predictor independiente de mortalidad¹⁹.

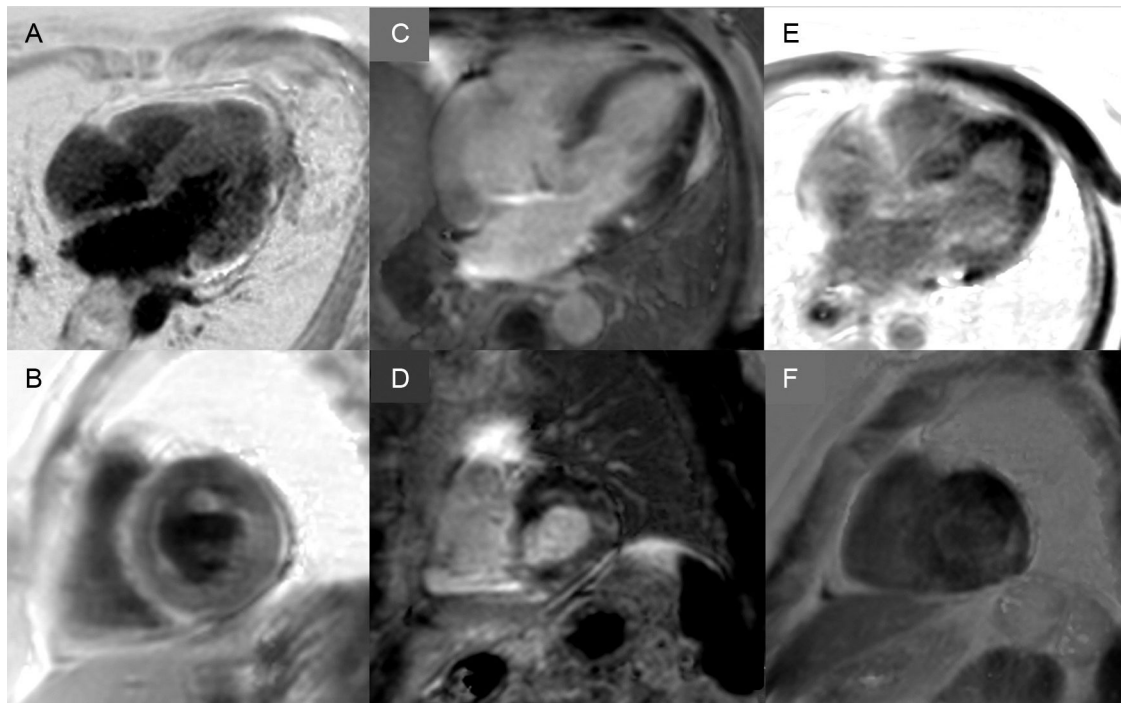


Figura 3. Diversidad de patrones de realce tardío por resonancia magnética cardiaca en amiloidosis por transtiretina. A y B: secuencias de realce tardío en plano de 4 cámaras y eje corto a nivel medial, respectivamente, de paciente con amiloidosis por transtiretina hereditaria (ATTRm) que muestran depósito patológico de gadolinio difuso transmural. C y D: secuencias de realce tardío en plano de 4 cámaras y eje corto a nivel basal, respectivamente, de paciente con ATTRm que muestran depósito patológico de gadolinio parcheado, con área focal inferoseptal inferior e inferolateral basal. E y F: secuencias de realce tardío en plano de 4 cámaras y eje corto a nivel apical, respectivamente, de paciente con ATTRm que muestran depósito patológico extenso transmural, respetando únicamente segmentos anterolaterales basal y medios. Cortesía del Dr. Jesús González Mirelis.

- Valores elevados de T1: el mapeo T1 es una técnica en la cual una señal cuantitativa del miocardio se mide antes (T1 nativo) o después de la administración de contraste. El T1 nativo está muy elevado en la amiloidosis cardiaca³. Dado que no requiere la administración de contraste, es una técnica que se puede emplear en insuficiencia renal; pudiendo ser incluso anormal antes de que se observe HVI³. Los valores de T1 nativo son más elevados en ATTR que en MCH y controles (1.097 ± 43 ms frente a 1.026 ± 64 ms y frente a $9,67 \pm 34$ ms, respectivamente; $p < 0,0001$), pero menores que en la AL (1.130 ± 68 ms; $p = 0,01$)²⁰.
- El cálculo del volumen extracelular (VEC) tras la administración de contraste permite evaluar el incremento del espacio extracelular. Los valores del VEC en la amiloidosis cardiaca son más elevados en comparación con otras cardiopatías, a excepción de las zonas de infarto²¹. Nuestro grupo, en colaboración con otros centros nacionales, comunicó en 2016 cómo el VEC permite identificar la afección cardiaca en la ATTRm y lo correlacionó por primera vez con el grado de deterioro neurológico, apoyando el empleo de esta técnica en el diagnóstico precoz y seguimiento de la ATTRm²².

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

Gammagrafía cardiaca

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

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

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

El Tc-DPD no está disponible en Estados Unidos, pero se han descrito resultados similares empleando ^{99m}Tc-PYP (pirofosfato)²⁷.

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

Diagnóstico invasivo

El diagnóstico definitivo de ATTR se basa en la demostración histológica de fibras de amiloide. A pesar de existir depósitos extracardiacos, no todos los órganos tienen la misma probabilidad de mostrar amiloide por histología². Hay pocos estudios acerca de

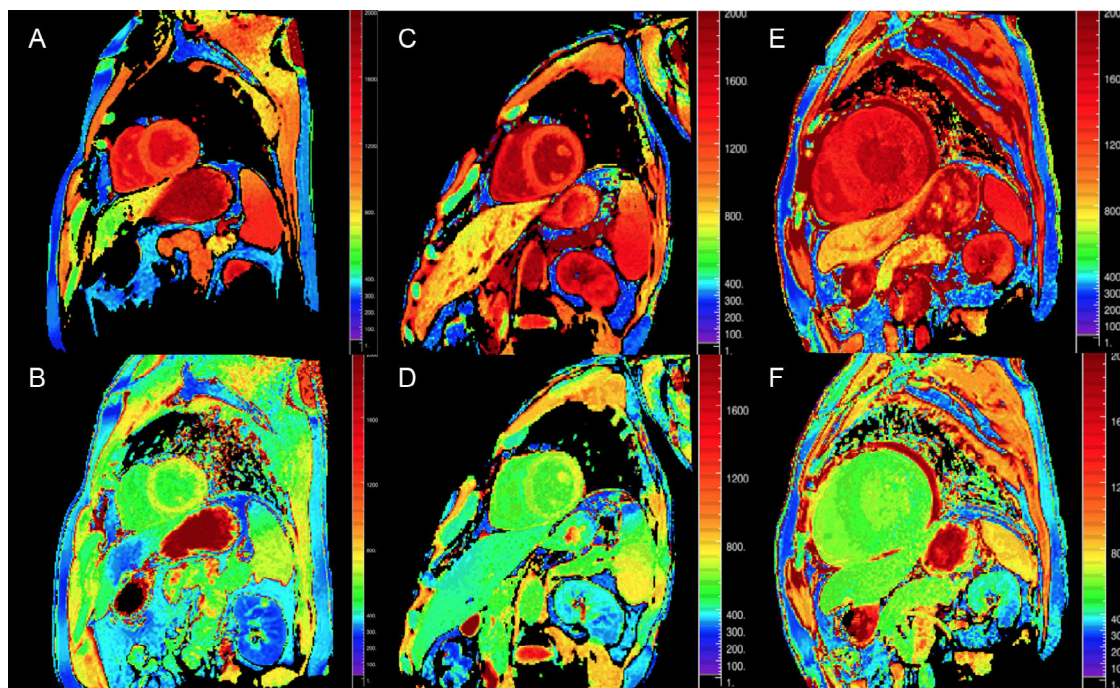


Figura 4. Mapas T1, antes y después de contraste, con inversión-recuperación de *look-locker* modificada (MOLLI) en resonancia magnética cardíaca 3 T de control sano, paciente con amiloidosis por transtiretina y amiloidosis primaria por cadenas ligeras. A y B: mapa T1 nativo y volumen extracelular (VEC), respectivamente, en control sano, que muestra valores normales (VEC = 0,214). C y D: mapa T1 nativo y VEC, respectivamente, en paciente con amiloidosis por transtiretina hereditaria con daño neurológico y afección cardíaca incipiente: elevación discreta de T1 nativo y VEC levemente elevado de 0,361. E y F: mapa T1 nativo y VEC, respectivamente, en paciente con amiloidosis cardíaca por transtiretina forma natural: elevación de T1 nativo y VEC muy elevado de 0,626, que refleja una infiltración amiloide masiva. Cortesía del Dr. Jesús González-Mirelis. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

la rentabilidad de la biopsia extracardiaca (grasa abdominal, gingival, glándula salival, gastrointestinal, etc.) en la ATTR, que es mayor en la ATTRm que en la ATTRwt. En cualquier caso, conviene destacar que una biopsia negativa de un órgano no afectado clínicamente no excluye el diagnóstico⁴.

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

Una vez confirmado el diagnóstico histológico de amiloidosis, que en ocasiones puede requerir la interpretación por parte de personal entrenado⁶, es crucial establecer el subtipo⁴. Para su clasificación, en la actualidad se dispone de una combinación de inmunohistoquímica, análisis genético y proteómica:

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

Diagnóstico no invasivo

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

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

Una parte fundamental de este algoritmo es la exclusión de proteína monoclonal que pudiese causar AL mediante el ensayo de cadenas ligeras libres en suero (Freelite) y la inmunofijación en sangre y orina. La presencia de proteína monoclonal requiere la realización de biopsia endomiocárdica para distinguir entre la ATTR y la AL³². Hasta un 5% de la población mayor de 65 años presenta una gammapatía monoclonal de significado incierto². En ancianos, un incremento moderado de cadenas ligeras circulantes no debe llevar directamente al diagnóstico de AL. En centros de referencia se ha comunicado que hasta un 10% de los ancianos que presentaban ATTRwt y gammapatía monoclonal de significado incierto habían sido previamente mal diagnosticados de AL^{3,33}. Es necesario realizar un correcto diagnóstico para evitar un uso inapropiado de la quimioterapia. Como curiosidad, en nuestro centro se han documentado 2 casos de pacientes con mieloma múltiple y ATTRwt concomitante demostrada por espectrometría de masas.

TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRETINA

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

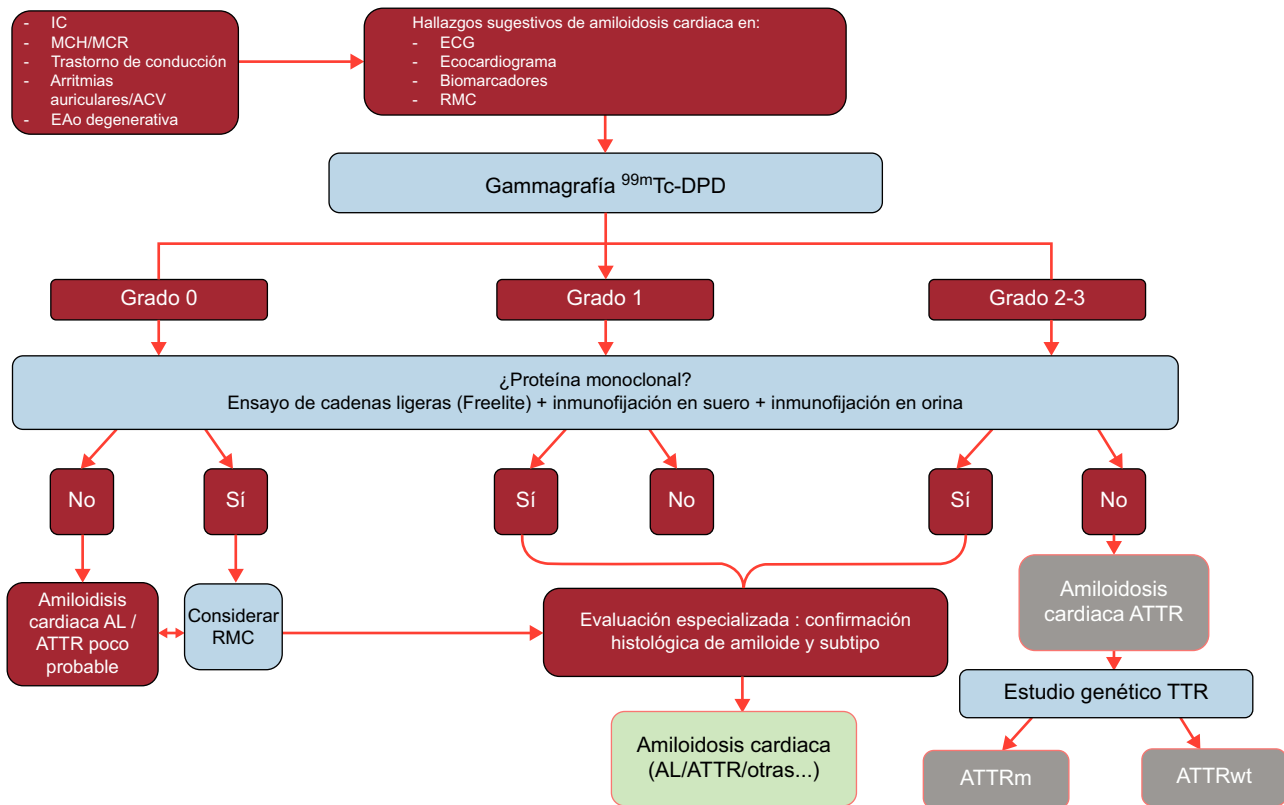


Figura 5. Algoritmo diagnóstico en pacientes con sospecha de amiloidosis cardiaca. Sistema de graduación de gammagrafía ^{99m}Tc -DPD: grado 0, ausencia de captación cardiaca; grado 1, captación leve menor que hueso; grado 2, captación moderada igual al hueso; grado 3, captación grave superior al hueso.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

Tratamiento médico

El tratamiento de soporte de la afección cardiaca en la ATTR debe cubrir los aspectos que se describen a continuación.

Manejo de la insuficiencia cardiaca

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

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

A diferencia de lo que ocurre en la IC con disfunción sistólica por otras etiologías, no hay evidencia que apoye un beneficio pronóstico derivado del uso de bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II en la amiloidosis cardiaca. De hecho, su uso puede producir empeoramiento clínico por

hipotensión y bajo gasto; en comunicaciones recientes se indica peor pronóstico en la ATTRm y efecto neutro en la ATTRwt³⁴.

Manejo de arritmias auriculares

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

El riesgo tromboembólico de los pacientes con ATTR es muy elevado. Además, la infiltración crónica por amiloide puede condicionar una disfunción auricular mecánica que podría explicar por qué algunos pacientes sin FA desarrollan trombos auriculares. La decisión de indicar anticoagulación en ATTR no se debe basar en la puntuación CHADS₂-VASc y debe ser la norma en caso de FA. Los eventos hemorrágicos son menos comunes que en la AL; por lo que en algunos centros se recomienda la anticoagulación en ritmo sinusal si hay una mala función auricular según velocidades de Doppler transmitral. En nuestro centro se han empleado anti-coagulantes orales directos a algunos pacientes, pero no hay estudios comparativos acerca de su efectividad con respecto a los antagonistas de la vitamina K.

Papel de los dispositivos

Actualmente, las indicaciones para el implante de marcapasos en ATTR siguen las mismas recomendaciones que en la población general. Sin embargo, algunos grupos son partidarios del implante profiláctico, especialmente en pacientes con ATTRm en presencia de trastornos de conducción³⁵. Nosotros no somos partidarios de

esta estrategia preventiva y no hemos evidenciado una tasa tan elevada de trastornos de conducción que hiciese necesario una estrategia de implante de marcapasos profiláctico en sujetos con ATTRm.

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

Trasplante cardiaco

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

Tratamiento específico de la amiloidosis cardiaca por transtiretina

En el momento actual no hay ninguna terapia aprobada para el tratamiento específico de la ATTR cardiaca, aunque el trasplante hepático (TxH), aislado o en combinación con el cardiaco, ha sido empleado en ATTRm desde la década de 1990 como forma de eliminar la principal fuente precursora de TTR⁴.

Trasplante hepático

Según el registro mundial de trasplante de ATTRm³⁷, más de 2.000 pacientes se han sometido a TxH en 20 países⁴. La supervivencia reportada en pacientes con mutación Val30Met y clínica predominantemente neurológica es superior al 50% a los 20 años³. Estos buenos resultados se basan en una estricta selección de pacientes según la edad, la mutación y el estadio de la enfermedad. Por ello, la indicación más aceptada es la de pacientes jóvenes, con mutación Val30Met y en fases iniciales de la enfermedad.

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

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

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

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

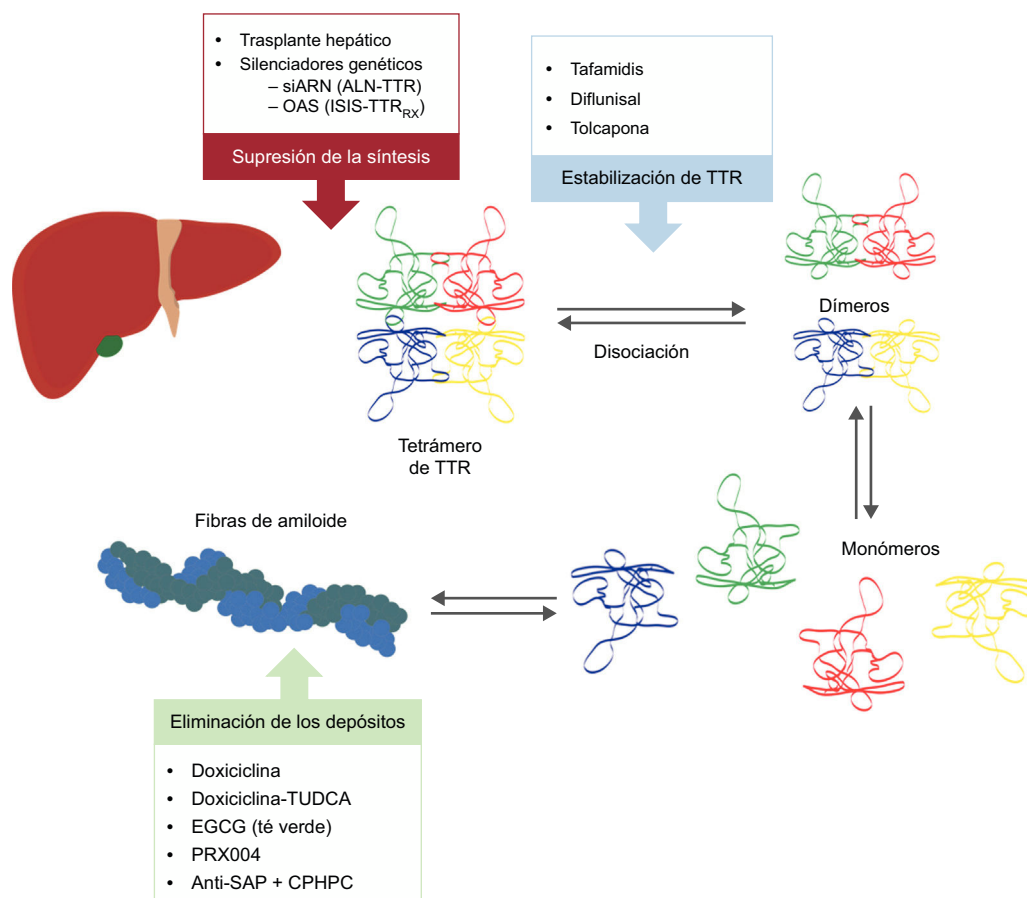


Figura 6. Terapias específicas en amiloidosis cardiaca por transtiretina y sus principales dianas. AntiSAP + CPHPC: anticuerpo frente al componente sérico P amiloide + ácido (R)-1-[6-[(R)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic; EGCG: epigallocatequina-3 galato; OAS: oligonucleótidos antisentido; siARN: ARN de interferencia; TTR: transtiretina; TUDCA: ácido tauroursodesoxicólico.

Supresión de la síntesis de transtiretina

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

- El siARN lo constituyen moléculas de ARN de doble cadena, que silencian secuencias de ARN mensajero al unirse específicamente a ellas, previniendo la formación de proteínas. El patisirán (ALN-TTR02) ha demostrado una reducción de la producción de TTR de un 80%³⁸. En pacientes con ATTRm la reducción de TTR fue del 87%³⁹. Los primeros ensayos han mostrado resultados prometedores, con estabilidad en los parámetros ecocardiográficos, funcionales y analíticos a 12 y 24 meses⁴⁰. Los resultados del estudio neurológico de fase III en ATTRm se esperan en 2017 con subanálisis para los pacientes con afección cardíaca (tabla 2). Un segundo agente, el revusirán (ALN-TTR01) —de administración subcutánea y que difiere de patisirán en la nanopartícula lipídica que encapsula el siARN— ha sido objeto de un ensayo clínico en fase III en pacientes con ATTRm que presentan cardiopatía. El estudio se suspendió el año pasado por un aumento inesperado de la mortalidad en el grupo de tratamiento (tabla 2).
- Los OAS son cadenas cortas de oligonucleótidos que se unen específicamente al ARN, previniendo la traslación y la síntesis de la proteína diana⁴. El ISIS-TTR_{Rx} es un OAS de administración subcutánea que demostró una reducción de los valores de TTR, dependiente de la dosis, del 75-90% en voluntarios sanos⁴. El ensayo de fase III en ATTRm y fenotipo neurológico finalizó en marzo de 2017 y sus resultados se prevén para finales de 2017. Sin embargo, el inicio de un ensayo de fase III en pacientes con ATTRwt y ATTRm con afección cardíaca fue pospuesto por la *Food and Drug Administration* estadounidense a raíz de algunos casos de trombocitopenia grave en el estudio neurológico (tabla 2). Dado que el 50% de los participantes en el estudio neurológico muestra afección cardíaca, se esperan los resultados de este subestudio a nivel cardíaco para determinar si se retoma la fase III en afección cardíaca. Por otro lado, hay datos preliminares de un ensayo abierto de fase II. En este estudio, 22 pacientes con ATTRwt y ATTRm con afección cardíaca reciben una inyección semanal de ISIS-TTR_{Rx}. Según los datos comunicados, el perfil de seguridad del fármaco es muy favorable y los datos intermedios de progresión de la enfermedad a nivel cardíaco por RMC, NT-proBNP y test de 6 minutos son positivos⁴¹.

Estabilización de transtiretina

La disociación del tetrámero de TTR en subunidades es un paso crucial en la formación de fibras de ATTR. Diflunisal y tafamidis (2 estabilizadores de TTR) han demostrado hasta ahora su eficacia en la polineuropatía ATTRm.

- Tafamidis es una molécula oral que se une a TTR en los sitios de unión de T4 estabilizando la proteína y evitando su disociación. Tras los resultados de un ensayo aleatorizado y doble ciego en 125 pacientes con ATTRm Val30Met en estadios iniciales de afección neurológica⁴², la Agencia Europea del Medicamento aprobó su uso en 2011 como medicamento huérfano para retrasar la progresión neurológica. Datos recientes demuestran la efectividad del fármaco para lograr la estabilidad neurológica en al menos el 60% de los sujetos tras más de 4 años de seguimiento. Hasta el momento, su uso en la ATTR y la afección cardiológica es limitado. Un estudio de fase II en 21 pacientes con ATTRm y distintas mutaciones demostró estabilidad en NT-proBNP y parámetros ecocardiográficos a los 12 meses⁴³. Datos de otra cohorte a 5 años confirmaron que el fármaco era bien tolerado en la dosis de 20 mg, aunque solo unos pocos pacientes con ATTRwt

según estables a los 3 años y medio⁴⁴. El estudio ATTR-ACT es un ensayo de fase III cuyo objetivo es evaluar la eficacia, seguridad y tolerancia de las dosis de 20 y 80 mg de tafamidis en comparación con placebo en 440 pacientes con ATTRm y ATTRwt e IC durante 30 meses. El objetivo primario incluye mortalidad e ingresos hospitalarios. Sus resultados se esperan en 2018^{3,27}.

- Diflunisal es un antiinflamatorio no esteroideo que ha demostrado estabilizar la molécula de TTR *in vitro*. No está disponible en España, pero se puede solicitar medicamente al extranjero para uso compasivo. En un estudio de fase III en ATTRm, con afección predominantemente neurológica y cardiopatía en más de la mitad de los pacientes, los parámetros ecocardiográficos no mostraron diferencias significativas en la evolución (tabla 2)⁴⁵. Sus potenciales efectos secundarios a nivel gastrointestinal, insuficiencia renal, retención hídrica e hipertensión hacen que su perfil parezca poco adecuado para pacientes con cardiopatía. La evidencia de diflunisal en cardiopatía ATTR es muy limitada y solo cuenta con un único estudio que presenta múltiples limitaciones (no aleatorizado, unicéntrico y con poco seguimiento: 13 pacientes) y en el que no se produjeron ingresos por descompensación de la IC, pero sí un empeoramiento significativo de la función renal⁴⁶.
- Más recientemente, un grupo español ha demostrado como la tolcapona (un inhibidor oral de la catecol-O-metiltransferasa empleado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson) tiene capacidad para unirse *in vitro* a la TTR de pacientes con ATTRwt y Val122Ile de manera más afín que la descrita con otros estabilizadores⁴⁷.

Eliminación de los depósitos

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

- La doxiciclina (antibiótico de uso habitual) interrumpe la formación de fibras de amiloide. De forma sinérgica con el ácido biliar tauroursodesoxicólico (TUDCA) —empleado en el tratamiento de enfermedades hepáticas— demostró efecto en eliminar los depósitos de TTR en modelos animales. Un estudio en fase II con 20 pacientes demostró ausencia de progresión cardíaca o neurológica tras 1 año de tratamiento con doxiciclina/TUDCA, con un perfil de seguridad y tolerancia aceptables⁴. Otros estudios en fase II han buscado confirmar estos datos empleando la combinación doxiciclina/TUDCA, doxiciclina/ácido ursodesoxicólico o bien doxiciclina aislada⁴⁸⁻⁵⁰. Los resultados preliminares de uno de ellos apuntan a un efecto protector, con un menor empeoramiento de la función cardíaca por *strain* en el grupo de tratamiento. En la misma dirección se encuentran los hallazgos de otro estudio con 40 pacientes con ATTR en el que se describe una estabilización a 12 meses de parámetros como el NT-proBNP, la clase funcional, la FEVI y el grosor miocárdico (tabla 2). A pesar de estos resultados, todos los trabajos presentaron una alta tasa de abandono (35-44%) sobre todo por efectos secundarios, fundamentalmente fotosensibilidad y alteraciones gastrointestinales (hasta el 30%)⁴⁸⁻⁵⁰.
- La EGCG (epigallocatequina-3 galato) —el polifenol más abundante del té verde— ha demostrado *in vitro*, y en un modelo murino, inhibir los agregados amiloides y la eliminación de

Tabla 2

Principales ensayos clínicos en marcha en amiloidosis cardiaca por transtiretina

Mecanismo de acción	Compuesto	Ensayo	Diseño	Pacientes (n) y subtipo de ATTR	Intervención	Objetivos primarios	Situación/resultados
Supresión síntesis TTR	Patisirán (ALN-TTR02)	NCT01961921	Estudio de fase II, multicéntrico	27 ATTRm (11 afección cardiaca)	Patisirán 0,30 mg/kg i.v cada 3 semanas durante 2 años	Seguridad a largo plazo. Objetivos secundarios: efecto sobre alteraciones neurológicas y parámetros cardiacos	Fármaco bien tolerado, con perfil de seguridad similar en fenotipo neurológico y cardiaco La troponina I, el NT-proBNP y los datos ecocardiográficos permanecieron estables a 12 y 24 meses
		NCT01960348 (APOLLO)	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico	225 ATTRm con afección neurológica	Patisirán infusión i.v. frente a placebo 2:1	Cambios de mNIS+7	Resultados previstos en noviembre de 2017 Subanálisis de pacientes con afección cardiaca previsto
		NCT02510261	Estudio extensión de APOLLO		Patisirán infusión i.v. frente a placebo 2:1 durante 52 semanas	Seguridad y efectos adversos a largo plazo	En marcha
	Revusirán (ALN-TTR01)	NCT02319005 (ENDEAVOUR)	Fase III, aleatorizado doble ciego, controlado con placebo	206 ATTRm con afección cardiaca	Revusirán 500 mg 5 días y posteriormente semanal durante 2 años frente a placebo	Cambios en test de los 6 minutos y en valores plasmáticos de TTR	Suspendido por aumento de mortalidad en el brazo de revusirán
	ISIS-TTR _{Rx}	NCT01737398	Fase II/III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico	172 ATTRm con neuropatía; 50% afección cardiaca concomitante	ISIS-TTR _{Rx} 300 mg s.c. cada 12 h durante 1 semana y después 1 vez a la semana durante 64 semanas frente a placebo	Cambios en mNIS+7 y cuestionario de calidad de vida Norfolk	Previstos en septiembre de 2017 Casos de trombocitopenia grave y hemorragia reportados Análisis de parámetros ecocardiográficos y NT-proBNP previsto en sujetos sin HTA con HVI > 12 mm
			Tratamiento de miocardiopatía por TTR con oligonucleótido TTR específico antisentido	Fase II, abierto, no aleatorizado	20 ATTRm con afección cardiaca y ATTRwt	ISIS-TTR _{Rx} 300 mg s.c. cada 12 h cada semana	Parámetros ecocardiográficos y por RMC en comparación con controles históricos
		NCT02627820	Fase II, abierto, no aleatorizado	50 ATTRwt	ISIS-TTR _{Rx} 300 mg s.c. cada 12 h durante 1 semana, después 1 vez a la semana durante 18 semanas	Cambios en <i>strain</i> medidos por <i>speckle tracking</i>	Retirado sin iniciar reclutamiento de pacientes
Estudio de fase III con ISIS-TTR _{Rx} , para el tratamiento de la cardiopatía amiloide TTR		Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico	490 ATTRwt y ATTRm con afección cardiaca	ISIS-TTR _{Rx} 300 mg s.c. cada 12 h durante 1 semana; después, 1 vez/semana durante 16 semanas frente a placebo, y posteriormente durante 24 meses	Muerte, TxC o ingreso por causa cardiovascular	En espera	
Estabilización de TTR	Tafamidis	NCT01994889	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico	441 ATTRwt y ATTRm con afección cardiaca	Tafamidis 20 o 80 mg v.o. cada 24 h durante 30 meses frente a placebo	Mortalidad por cualquier causa y hospitalizaciones cardiovasculares	Finaliza en febrero de 2018
		NCT02791230	Fase III, extensión de NCT01994889	330 ATTRwt y ATTRm con afección cardiaca	Tafamidis 20 o 80 mg v.o. cada 24 h durante 60 meses	Mortalidad por cualquier causa e incidencia de efectos adversos	Previstos para diciembre de 2021
		NCT00935012	Estudio abierto de eficacia y seguridad en fase II	31 ATTRwt o ATTRm p.Val122Ile con afección cardiaca	Tafamidis 20 mg v.o.	Seguridad y eficacia	Continúa hasta diciembre de 2021
	Diflunisal	NCT00294671	Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico	130 ATTRm con fenotipo neurológico (50% afección cardiaca)	Diflunisal 250 mg v.o. cada 12 h frente a placebo durante 24 meses	NIS+7 a 24 meses	Diferencia NIS+7 diflunisal frente a placebo de 16,3 (p < 0,001) Ausencia de reducción de grosor ventricular o <i>strain</i> en aquellos con afección cardiaca frente a placebo

Tabla 2 (Continuación)

Principales ensayos clínicos en marcha en amiloidosis cardiaca por transtiretina

Mecanismo de acción	Compuesto	Ensayo	Diseño	Pacientes (n) y subtipo de ATTR	Intervención	Objetivos primarios	Situación/resultados
Eliminación de los depósitos	Doxiciclina ± TUDCA/UDCA	NCT01171859	Fase II, abierto, no aleatorizado, prospectivo	40 ATTR (25 ATTRm, 13 ATTRwt y 2 receptores dominó)	Doxiciclina 100 mg cada 12 h + TUDCA 250 mg cada 8 h durante 12 meses y 6 meses sin terapia	Aumento < 30% o < 300 pg/ml de NT-proBNP	Abandonaron 14 pacientes Reacciones adversas cutáneas, 16 El 68% de los 25 pacientes evaluables al año cumplieron el objetivo primario Mejoría global de <i>strain</i> a 12 meses y empeoramiento tras 6 meses sin terapia
		NCT01855360	Fase II, abierto, no aleatorizado, prospectivo frente a controles históricos	30 Amiloidosis cardiaca ATTR (27 ATTRwt y 3 ATTRm). Controles históricos, 14 pacientes ATTRwt	Doxiciclina 100 mg cada 12 h + TUDCA 250 mg cada 8 h durante 18 meses	Cambios en <i>strain</i> longitudinal cada 6 meses	22 sujetos completaron estudio y eran evaluables Mayor deterioro de <i>strain</i> en controles respecto a tratados Aumento de NT-proBNP en tratados; no medido en controles
		NCT01677286	Fase II, abierto, no aleatorizado, prospectivo	25 Amiloidosis sistémica (6 ATTRwt y 3 ATTRm)	Doxiciclina 100 mg cada 12 h durante 12 meses	Seguridad del fármaco Respuesta de los distintos órganos afectados	Empeoramiento BNP y función renal Sin mejoría en otros parámetros estudiados El 60% de los pacientes presentaron complicaciones dermatológicas y el 30% abandono por problemas dermatológicos o digestivos
		NCT01171859	Fase II, abierto, no aleatorizado, prospectivo	45 35 afección cardiaca; 25 ATTRm; 5 ATTRm con TxH; 13 ATTRwt, y 2 receptores dominó	Doxiciclina 100 mg cada 12 h + TUDCA 250 mg cada 8 h durante 12 meses Posteriormente, fase de seguimiento sin tratamiento de 6 meses	Respuesta al fármaco definida como un aumento < 2 puntos en NIS-LL y un aumento < 30% o < 300 pg/ml de NT-proBNP a los 12 meses	Respuesta cardiaca evaluada en 25 sujetos Un 68% de respondedores cardiacos Progresión NT-proBNP y deterioro de <i>strain</i> en seguimiento sin tratamiento Alto número de abandonos por efectos secundarios 14 discontinuaron en fase de tratamiento y 5 discontinuaron en fase sin tratamiento
		Efecto de asociación doxiciclina y UDCA en la ATTR	Fase II, abierto, no aleatorizado, prospectivo	28 ATTR con afección cardiaca (27 ATTRm y 1 ATTRwt)	Doxiciclina 200 mg/día durante 4 semanas, seguido de 2 semanas suspendida y UDCA 750 mg/día durante 12 meses Posteriormente, fase de seguimiento sin tratamiento de 6 meses	Cambios en NT-proBNP y en la puntuación de Kumamoto	Solo el 14% completó el estudio y el 36% completó 12 meses Sin cambios de NT-proBNP a los 6 meses y empeoramiento a los 12 meses HVI estable Empeoramiento de la puntuación de Kumamoto a los 12 meses
EGCG	NCT01171859	Fase II, abierto, no aleatorizado, prospectivo	25 ATTRwt	600 mg, EGC durante 12 meses	Cambios en ECO y RMC (n = 14)	Disminución de masa del VI del 6% por RMC (p = 0,03) FEVI, grosor miocárdico y MAPSE por ECO sin cambios	
AntiSAP + CPHPC	NCT03044353	Fase II, abierto, aleatorizado	40 Cohorte 1: amiloidosis cardiaca por ATTR Cohorte 2: amiloidosis primaria tras 6 meses de QT	Anti-SAP + CPHPC mensual durante 6 meses	Reducción carga de amiloide por RMC y ECO	Inicio en 2017	

AntiSAP + CPHPC: anticuerpo frente al componente sérico P amiloide + ácido (R)-1-[6-((R)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl)-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic; ATTRm: amiloidosis hereditaria por transtiretina; ATTRwt: amiloidosis natural; BNP: péptido natriurético cerebral; ECO: ecocardiograma; EGCG: epigallocatequina-3 galato; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; i.v.: intravenoso; MAPSE: excursión sistólica del plano anular mitral; mNIS: *Modified Neuropathy Impairment Score*; NIS: *Neuropathy Impairment Score*; NIS-LL: *Neuropathy Impairment Score of the Lower Limbs*; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; TTR: transtiretina; TUDCA: ácido tauroursodesoxicólico; Tx: trasplante cardiaco; TxH: trasplante hepático; QT: quimioterapia; RMC: resonancia magnética cardiaca; s.c.: subcutáneo; UDCA: ácido ursodesoxicólico; VI: ventrículo izquierdo; v.o.: vía oral.

depósitos ya formados⁴. La administración de dosis diarias de 600 mg demostró por RMC la estabilización de la masa ventricular izquierda en un grupo de 25 pacientes con ATTRwt (tabla 2)⁵¹.

- El PRX004 es un anticuerpo monoclonal que actúa uniéndose a epítomos específicos de los monómeros y formas mal plegadas de TTR. De esta forma, promueve la eliminación de los depósitos activando su fagocitosis⁵². La base de su mecanismo de acción es semejante a la de un anticuerpo empleado en la AL, cuyos estudios en fase II están mostrando resultados favorables. En 2017 está previsto el inicio de un ensayo en fase I-II con este nuevo anticuerpo.
- Independientemente de la proteína precursora de amiloide, todos los depósitos contienen el componente P de amiloide sérico (SAP). Utilizando esta molécula como diana, los anticuerpos anti-SAP demostraron promover una reacción mediada por macrófagos y dependiente de complemento que eliminaba de forma masiva depósitos viscerales de amiloide en un modelo murino. El SAP puede ser neutralizado del plasma por el compuesto bis-D-prolina CPHPC y la administración conjunta con IgG anti-SAP permite al anticuerpo alcanzar SAP a nivel de los depósitos tisulares⁵³. Un estudio de fase I publicado en 2015 demostró eliminación de depósitos hepáticos en 15 pacientes con amiloidosis sistémica, sin afección cardiaca, con escasos efectos secundarios⁵³. El inicio de un estudio en fase II con pacientes con amiloidosis cardiaca ATTR y AL está previsto para 2017 (tabla 2).

CONCLUSIONES

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

Actualmente varios fármacos se encuentran en las últimas fases de experimentación para el tratamiento específico de esta entidad. Por tanto, creemos que la amiloidosis cardiaca ATTR pasará pronto de considerarse una enfermedad mortal a ser una entidad tratable.

FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha realizado en parte gracias a ayudas del Instituto de Salud Carlos III y de la Sociedad Española de Cardiología (beca de investigación 2016 a E. González-López). Las ayudas del Instituto de Salud Carlos III cuentan con financiación del Fondo Europeo de Desarrollo Regional «Otra forma de hacer Europa».

CONFLICTO DE INTERESES

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

BIBLIOGRAFÍA

- García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:797-808.
- Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20:117-124.
- Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017;135:1357-1377.
- Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:2451-2466.
- Reinés JB, Vera TR, Martín MU, et al. Epidemiology of transthyretin associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llàtzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:29.
- Dungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012;98:1546-1554.
- Dungu JN, Papadopoulos SA, Wykes K, et al. Afro-caribbean heart failure in the United Kingdom: cause, outcomes, and ATTR V122I cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e003352.
- Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1014-1020.
- Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2:113-122.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585-2594.
- Pinney JH, Whelan CJ, Petrie A, et al. Senile systemic amyloidosis: clinical features at presentation and outcome. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000098.
- Connors LH, Sam F, Skinner M, et al. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133:282-290.
- González-López E, Gagliardi C, Domínguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx043>.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
- Damy T, Costes CB, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J*. 2016;37:1826-1834.
- Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9:e005066.
- Longhi S, Lorenzini M, Gagliardi C, et al. Coexistence of degenerative aortic stenosis and wild-type transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:325-327.
- Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2014;129:1840-1849.
- Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic value of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2015;132:1570-1579.
- Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:157-165.
- Sado DM, Flett AS, Banyersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart*. 2012;98:1436-1441.
- Gallego-Delgado M, González-López E, Muñoz-Beamud F, et al. El volumen extracelular detecta la amiloidosis cardiaca y está correlacionado con el deterioro neurológico en la amiloidosis familiar relacionada con la transtiretina. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:923-930.
- Sobol SM, Brown JM, Bunker SR, Patel J, Lull RJ. Noninvasive diagnosis of cardiac amyloidosis by technetium-^{99m}-pyrophosphate myocardial scintigraphy. *Am Heart J*. 1982;103:563-566.
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1076-1084.
- De Haro-del Moral FJ, Sánchez-Lajusticia A, Gómez-Bueno M, García-Pavía P, Salas-Antón C, Segovia-Cubero J. Papel de la gammagrafía cardiaca con ^{99m}Tc-DPD en la discriminación del subtipo de amiloidosis cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:440-446.
- Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with ^{99m}Tc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:531-532.
- Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslis S, Latif F, Maurer MS. ^{99m}Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:195-201.
- Park MA, Padera RF, Belanger A, et al. ¹⁸F-florbetapir binds specifically to myocardial light chain and transthyretin amyloid deposits: autoradiography study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e002954.
- García-González P, Cozar-Santiago MP, Maceira AM. Amiloidosis cardiaca detectada mediante PET/TC con ¹⁸F-florbetapir. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:1215.
- García-Pavía P, Avellana P, Bornstein B, et al. Abordaje familiar en la amiloidosis cardiaca hereditaria por transtiretina. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:523-526.
- García-Pavía P, Muñoz-Beamud F, Casanovas C; Grupo de Estudio y Tratamiento de la Polineuropatía Amiloidótica Familiar por Transtiretina (GETPAF-TTR). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar por transtiretina. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:211-217.

32. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404–2412.
33. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, et al. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med*. 2002;346:1786–1791.
34. Aus dem Siepen F, Hein S, Bauer R, Katus HA, Kristen AV. Standard heart failure medication in cardiac transthyretin amyloidosis: useful or harmful? *Amyloid*. 2017;24 sup1:132–133.
35. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm*. 2012;9:1069–1075.
36. Hamon D, Algalarrondo V, Gandjbakhch E, et al. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol*. 2016;222:562–568.
37. World Transplant Registry and Domino Liver Transplant Registry [consultado 16 May 2017]. Disponible en: <http://www.fapwt.org>.
38. Coelho T, Adams D, Silva A, et al. Safety and efficacy of RNAi therapy for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2013;369:819–829.
39. Suhr OB, Coelho T, Buades J, et al. Efficacy and safety of patisiran for familial amyloidotic polyneuropathy: a phase II multi-dose study. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:109.
40. Adams D, Coelho T, Conceicao I, et al. Phase 2 open-label extension (OLE) study of patisiran for the treatment of hereditary ATTR (hATTR) amyloidosis: 24-month safety and efficacy in subgroup of patients with cardiac involvement. *Eur J Heart Fail*. 2017;19 Suppl 1:19.
41. Benson MD, Ackermann EJ, Monia BP. Treatment of transthyretin cardiomyopathy with a TTR specific antisense oligonucleotide (IONIS-TTR_{RNAi}). *Amyloid*. 2017;24 sup1:134–135.
42. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79:785–792.
43. Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, et al. Effects of tafamidis on transthyretin stabilization and clinical outcomes in patients with non-Val30Met transthyretin amyloidosis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2013;6:1011–1020.
44. Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail*. 2015;8:519–526.
45. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2658–2667.
46. Castaño A, Helmke S, Alvarez J, Delisle S, Maurer MS. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail*. 2012;18:315–319.
47. Sant'Anna R, Gallego P, Robinson LZ, et al. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity. *Nat Commun*. 2016;7:10787.
48. Berk JL, Ruberg FL, Pawar S, et al. Doxycycline treatment of amyloidosis: a phase II study. In: *The XVth International Symposium on Amyloidosis*. Upsala, Suecia; Jul 2016.
49. Wixner J, Pilebro B, Lundgren HE, Olsson M, Anan I. Effect of doxycycline and ursodeoxycholic acid on transthyretin amyloidosis. *Amyloid*. 2017;24 sup1:78–79.
50. Obici L, Perlini S, Palladini G, et al. A phase II study of doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid in transthyretin amyloidosis. In: *The XVth International Symposium on Amyloidosis*. Upsala, Suecia; Jul 2016.
51. Aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6319–6325.
52. Higaki JN, Chakrabartty A, Galant NJ, et al. Novel conformation-specific monoclonal antibodies against amyloidogenic forms of transthyretin. *Amyloid*. 2016;23:86–97.
53. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med*. 2015;373:1106–1114.