

Recomendaciones de tratamiento y seguimiento en pacientes con amiloidosis hereditaria mediada por transtirretina

Recommendations for treatment and follow-up in patients with transthyretin-mediated hereditary amyloidosis

Andrés Díaz-Campos¹, Jorge A. Díaz-Ruiz², Jennifer Garay³, Germán C. Giraldo-González⁴, Martha Gómez-Castro⁵, Gina González-Robledo^{6,7*}, Juan D. López-Ponce de León⁸, Erika M. Martínez-Carreño⁹, Jairo H. Naranjo-Flórez¹⁰, Diana C. Ramos¹¹, María J. Rodríguez-González¹², Edicson Ruiz-Ospina^{13,14} y Diana C. Sánchez-Peñarete¹⁵

¹Departamento de Neurología, Clínica Reina Sofía, Bogotá; ²Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; ³Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Envigado; ⁴Departamento de Cardiología, Centro Cardiológico Todo por el Corazón, Manizales; ⁵Departamento de Genética, Unifetal, Barranquilla; ⁶Departamento de Medicina Interna, Sección de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá; ⁷Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes, Bogotá; ⁸Departamento de Cardiología, Fundación Valle del Lili, Cali; ⁹Departamento de Medicina Interna, Programa de Insuficiencia Cardíaca, Clínica Iberoamericana, Barranquilla;

¹⁰Departamento de Oftalmología, Clínica de Marly, Bogotá; ¹¹Departamento de Medicina Interna Subespecialidades, Servicio de Neurología, La Cardio-Fundación Cardioinfantil, Bogotá; ¹²Departamento de Falla Cardíaca y Trasplante Cardíaco, LaCardio-Fundación Cardioinfantil, Bogotá;

¹³Departamento de Medicina Física y Rehabilitación, Instituto Ortopedia Infantil Roosevelt, Bogotá; ¹⁴Unidad de Rehabilitación Infantil, Universidad Nacional, Bogotá; ¹⁵Departamento de Genética, Instituto Roosevelt, Bogotá. Colombia

Resumen

Introducción: La amiloidosis hereditaria mediada por transtirretina es una enfermedad autosómica dominante, con compromiso sistémico y progresivo, que altera la función de múltiples órganos, y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. Se presenta compromiso neurológico, cardíaco, autonómico, oftalmológico y nefrológico, entre otros, que se relacionan con el genotipo del paciente. Estas alteraciones afectan la calidad de vida y tienen una relación directa con la mortalidad temprana en estos pacientes. La neuropatía periférica es un marcador temprano de la enfermedad. Su identificación permite un tratamiento temprano con terapias modificadoras de la enfermedad, en busca de la estabilización de la progresión de la enfermedad, lo cual, acompañado de un seguimiento adecuado, tiene un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes y una prolongación de la expectativa de vida. **Objetivo:** Estructurar una serie de recomendaciones adecuadas al entorno local sobre el tratamiento y seguimiento en pacientes con amiloidosis hereditaria mediada por transtirretina. **Materiales y método:** Se utilizó la metodología Delphi y se estableció como punto de corte un 75% de favorabilidad. **Resultados y conclusiones:** Se plantearon una serie de recomendaciones basadas en la evidencia disponible y las recomendaciones internacionales, aplicables al entorno local, sobre métodos diagnósticos que faciliten la detección temprana del paciente afectado y los parámetros de inicio del tratamiento y el seguimiento que mejoren la calidad de vida, disminuyan las complicaciones y aumenten la expectativa de vida de estos pacientes.

Palabras clave: Amiloidosis hereditaria. Transtirretina (TTR). Miocardiopatía hipertrófica. Cardiología.

*Correspondencia:

Gina González-Robledo
E-mail: ginagroble@gmail.com

Fecha de recepción: 22-02-2023

Fecha de aceptación: 16-06-2023

DOI: 10.24875/RCCAR.23000014

Disponible en internet: 04-01-2024

Rev Colomb Cardiol. 2023;30(6):339-346

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2023 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abstract

Introducción: *Transthyretin-mediated hereditary amyloidosis is an autosomal dominant disease with progressive systemic involvement that affects the function of multiple organs and is associated with high morbidity and mortality. Patients present neurological, cardiac, autonomic, ophthalmological and renal involvement, among others, related to the patient's genotype. These alterations affect quality of life and are directly related to early mortality. Peripheral neuropathy is an early marker of the disease. Its identification allows early treatment with disease-modifying therapies aimed at stabilizing disease progression, which, along with adequate follow-up, has a positive impact on patients' quality of life and prolongs life expectancy.* **Objective:** *To structure a series of recommendations appropriate to the local setting on treatment and follow-up in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis.* **Materials and methods:** *Delphi methodology was used, and a cut-off point of 75% favorability was established.* **Results and conclusions:** *A series of recommendations were presented based on the available evidence and international recommendations, applicable to the local setting, on diagnostic methods that facilitate early detection of the affected patient and the parameters for initiation of treatment and follow-up that improve the quality of life, decrease complications, and increase the life expectancy of these patients.*

Keywords: Hereditary amyloidosis. Transthyretin (TTR). Hypertrophic cardiomyopathy. Cardiology.

Introducción

La amiloidosis hereditaria mediada por transtirretina (hATTR) es una enfermedad rara, progresivamente debilitante y fatal, causada por una mutación patogénica de la transtirretina (TTR)¹⁻⁴. Tiene una prevalencia global de 5 a 10 000 casos en el mundo, con áreas endémicas para su presentación⁵. A la fecha, se han reportado aproximadamente 150 mutaciones o delecciones patogénicas en TTR⁶, con variabilidad genotipo-fenotipo y penetrancia incompleta^{7,8}.

La caracterización genotípica de los pacientes permite individualizar la terapia y el seguimiento, dada la alta variabilidad fenotípica^{9,10} y la asociación de ciertas mutaciones con fenotipos específicos¹¹⁻¹³. La mutación más frecuente en el mundo es *p.Val50Met*, que se presenta con variaciones regionales endémicas, y se caracteriza por polineuropatía con compromiso autonómico y ocular^{14,15}. Por otro lado, los pacientes con las variantes *p.Leu78His*, *p.Leu78Arg*, *p.Lys90Asn*, *p.Ile104Ser*, *p.Ile127Val* y *p.Tyr134His* presentan síndrome de túnel del carpo como síntoma inicial¹⁴, en tanto que aquellos con los genotipos *p.Asp38Asn*, *p.Val40Ile*, *p.Pro44Ser*, *p.Ala65Thr*, *p.Ala65Ser*, *p.His76Arg*, *p.Gly77Arg*, *p.Ile88Leu*, *p.Ala101Thr*, *p.Ala101Val*, *p.His108Arg*, *p.Glu112Lys*, *p.Arg123Ser*, *p.Leu131Met* y *p.Val142Ile* presentan miocardiopatía sin compromiso neuropático periférico¹⁴. Existe otro subgrupo de pacientes con hATTR que presentan las siguientes variaciones genotípicas: *p.Leu32Pro*, *p.Asp38Gly*, *p.Ala45Thr*, *p.Val50Gly*, *p.Ala56Pro*, *p.Gly73Glu*, *p.Gly73Ala*, *p.Phe84Ser*, *p.Tyr89His* o *p.Tyr134Cys*¹⁴, y en ellos hay acumulación amiloide en las membranas leptomeníngeas y en los vasos sanguíneos del espacio subaracnoideo.

La transtirretina se sintetiza principalmente en el hígado, seguido de los plexos coroides y el epitelio pigmentario de la retina^{8,16-18}. Circula como un tetrámero y se encuentra involucrada en el transporte de vitamina A-retinol y tiroxina^{19,20}. Las mutaciones en TTR conllevan la presencia de una proteína inestable que se disocia en monómeros, pierde su plegamiento y se agrega en fibrillas amiloides^{21,22} que se acumulan en el espacio extracelular de órganos y tejidos^{1,3}. El depósito de amiloide produce daño orgánico con manifestaciones como polineuropatía bilateral sensorial y motora, disfunción autonómica, miocardiopatía infiltrativa y disautonomía cardíaca^{1,3,8,23-33}.

La edad de aparición de los síntomas es variable; una vez se instauran, en la presentación neuropática la enfermedad progresa relativamente rápido⁹, por lo que entre los 3 y los 5 años después del inicio de los síntomas, los pacientes comienzan a necesitar asistencia para la marcha, la cual podrían perder entre los 5 y los 10 años si no reciben tratamiento⁹. La mortalidad ocurre aproximadamente a los 4.7 años luego del diagnóstico, y los pacientes con cardiopatía tienen una expectativa de vida de 3.4 años⁹.

A pesar de la variabilidad genotipo-fenotipo reportada en estos pacientes, la cardiopatía y la polineuropatía se manifiestan en la mayoría de ellos^{12,34-36}. Desde el punto de vista neurológico, los pacientes con hATTR presentan una polineuropatía axonal mixta con síntomas sensitivos y motores⁹, siendo la neuropatía periférica un marcador temprano de la enfermedad. En algunos casos y genotipos, la neuropatía puede ser compresiva, en cuyo caso el síndrome del túnel del carpo es la manifestación más frecuente⁹. Los síntomas derivados de las complicaciones neurológicas

incluyen dolor, parestesia, dificultades en la marcha, alteraciones del equilibrio y dificultad para movimientos finos de las manos. Algunos signos negativos se relacionan con pérdida de la función sensitiva, como hipotalgesia y/o anestesia al dolor en miembros inferiores, arreflexia, apalestesia de los pies y debilidad muscular, como pie caído bilateral⁹. Desde el punto de vista cardíaco, los pacientes tienen compromiso simpático y parasimpático con disautonomía cardíaca secundaria^{8,9}, que se manifiesta como hipotensión ortostática y variabilidad de la frecuencia cardíaca (desviación estándar de la variabilidad del intervalo R-R en un registro de Holter o electrocardiograma)^{9,37,38}. La miocardiopatía usualmente se manifiesta en mayores de 50 años, con síntomas sugestivos de insuficiencia cardíaca congestiva, tales como disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, distensión yugular, edema de miembros inferiores, fatiga, distensión abdominal, taquicardia de esfuerzo, síncope, baja tolerancia al ejercicio físico o aumento de peso^{9,39}.

Adicionalmente, los pacientes pueden presentar depósitos intravítreos de amiloide con compromiso oftálmico secundario, disfunción renal, pérdida de peso, náuseas y fatiga. Todas estas alteraciones secundarias a los depósitos de amiloide tienen, por supuesto, un impacto negativo en la calidad de vida⁹.

Entre las terapias modificadoras de la enfermedad se encuentran los estabilizadores del tetrámero de TTR, las terapias de silenciación génica y las terapias antisentido^{8,9,35,36,40-42}. Hay evidencia de que detienen la progresión de la enfermedad y en algunos casos mejoran sus manifestaciones clínicas^{8,9}, por lo cual, el inicio temprano de estas terapias es vital, dada la progresión rápida que se asocia con la enfermedad.

Es importante la evaluación familiar del caso índice ya que permite la identificación de pacientes presintomáticos, para así realizar su adecuado manejo y seguimiento⁴³. Adicionalmente, resulta indispensable el abordaje multidisciplinario de los pacientes para la interpretación correcta de los datos, el asesoramiento genético y el manejo específico de la enfermedad⁴³.

De igual manera, se debe hacer seguimiento del paciente posterior al diagnóstico para determinar el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento⁸.

En resumen, a la luz de la evidencia disponible, el manejo multidisciplinario de los pacientes con amiloidosis, antecedido de un diagnóstico precoz, con un inicio temprano de la terapia y un seguimiento adecuado, son aspectos de vital importancia.

Este artículo plantea una serie de recomendaciones adecuadas al entorno local, sobre métodos diagnósticos, parámetros de inicio de tratamiento y seguimiento en diferentes áreas de manejo del paciente con amiloidosis, como genética, neurología, cardiología, oftalmología y nefrología. Se espera que su implementación tenga un impacto positivo en la calidad de vida de estos pacientes y se reduzca la morbilidad.

Materiales y método

Constitución del panel

Se seleccionó un panel multidisciplinario de expertos formado por 41 especialistas en diferentes áreas de la medicina (cardiología, neumología, fisiatría, genética, nefrología, oftalmología, neurología e imagenología). La selección de estos expertos se determinó de acuerdo con su conocimiento y su experiencia en el manejo de la amiloidosis hereditaria mediada por transtirretina.

Descripción de la metodología

Una vez realizada una revisión de la evidencia disponible por parte de los expertos de las especialidades mencionadas, se reunieron para elaborar las propuestas de recomendaciones en cada una de las áreas. A todos los participantes en la reunión de *Position Statement* se les envió la bibliografía disponible sobre la enfermedad y su tratamiento, incluyendo guías de práctica clínica.

Se realizó una reunión presencial durante la cual uno o dos expertos en cada área expusieron un resumen de los conceptos resultantes de la revisión de la literatura acerca de la enfermedad, su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Posteriormente, presentaron las recomendaciones elaboradas para cada área y se sometieron a votación. Se utilizó la metodología Delphi y se estableció como punto de corte un 75% de favorabilidad. En caso de no lograr este margen de favorabilidad, se expusieron los argumentos en favor y en contra por parte del panel de expertos, se reestructuró la recomendación de acuerdo con la discusión y esta fue sometida a una segunda votación. Una vez que las recomendaciones fueron aceptadas, se realizaron ajustes menores en su redacción y contenido, de acuerdo con la opinión de los participantes.

Recomendaciones

1. Papel de la genética en la hATTR

RECOMENDACIÓN 1

Se recomienda que se realicen los siguientes estudios para el diagnóstico de hATTR^{3,34}:

- Estudio de secuenciación completa de gen TTR para diagnóstico de caso índice
- Mutación puntual en estudio de *pedigree*

RECOMENDACIÓN 2

Se recomienda realizar estudio molecular^{8,44} a:

- Pacientes sintomáticos
- Familiares directos del caso índice
 - Mayores de 18 años
 - Pacientes que manifiesten su deseo de realizar el estudio

Este apartado se debe individualizar para cada caso.

RECOMENDACIÓN 3

Se recomienda remitir a todos los pacientes a genética para estudio familiar y consejería⁴⁴.

2. Seguimiento neurológico en pacientes sintomáticos

RECOMENDACIÓN 4

Se recomienda iniciar el tratamiento de hATTR^{45,46} ante la evidencia de:

- Síntomas objetivos clínicos y/o neurofisiológicos de polineuropatía, y/o evidencia patológica de depósitos de amiloide
- Pacientes en estadio I o II de la escala de seguimiento de discapacidad por polineuropatía (en inglés, PND)⁴⁷

RECOMENDACIÓN 5

Se recomienda incluir las siguientes escalas y criterios clínicos en el seguimiento de los pacientes^{1,48-52}:

- Escala de neuropatía en la polineuropatía diabética (PND) para estadificar la enfermedad. Se debe aplicar cada 3 a 6 meses.
- Como escalas de seguimiento se recomiendan: a) la puntuación de deterioro de las neuropatías (en inglés, NIS), b) la puntuación de deterioro de las

neuropatías en miembros inferiores (en inglés, NIS-LL), c) la puntuación de deterioro de las neuropatías más siete componentes (en inglés, NIS+7) y d) el cuestionario de calidad de vida de Norfolk-QOL, de la siguiente manera:

- Pacientes asintomáticos: cada año
- Pacientes sintomáticos: cada 3 a 6 meses

El seguimiento lo debe realizar neurología y/o fisiatría y/o un especialista con entrenamiento adecuado en la enfermedad.

RECOMENDACIÓN 6

Se recomienda realizar seguimiento neurofisiológico⁸:

- Con una frecuencia de:
 - Cada 12 meses para pacientes asintomáticos portadores
 - Cada 6 a 12 meses para pacientes sintomáticos
- Con la inclusión de neuroconducciones bilaterales:
 - Motoras (mediano, cubital, peronero y tibial)
 - Sensitivas (mediano, cubital, sural y peronero superficial)
 - Ondas F de extremidades inferiores
 - Respuesta cutánea simpática (SSR) en el pie y la mano.

RECOMENDACIÓN 7

Se recomienda considerar la progresión de la enfermedad ante cualesquiera de los siguientes hallazgos^{48,49}:

- Empeoramiento de al menos un estadio medido cualitativamente
- Incremento de más de 10 puntos de la escala de NIS
- Incremento del *score* de PND
- Más del 50% de decrecimiento de la amplitud de la línea de base en el *score* compuesto motor y sensitivo
- Ausencia de la respuesta cutánea simpática en el *score* pie y mano, cuando haya estado previamente presente

3. Evaluaciones complementarias en pacientes con hATTR y síndrome del túnel carpiano

RECOMENDACIÓN 8

En pacientes con hATTR que presenten síndrome del túnel carpiano leve se recomienda:

- Iniciar tratamiento conservador inmediato, teniendo en cuenta los hallazgos clínicos y paraclínicos^{23,24,53}
- Considerar manejo quirúrgico en casos graves o moderados que no respondan al tratamiento conservador

RECOMENDACIÓN 9

En los pacientes con amiloidosis hereditaria por transtirretina que presenten síndrome del túnel carpiano, se recomienda:

- Realizar electromiografía y neuroconducción de miembros superiores^{23,24,53}, basal y cada 6 a 12 meses
- Seguimiento clínico, cada 6 a 12 meses, con cuestionarios como el de discapacidades del brazo, el hombro y la mano (DASH), y cuestionario Boston
- Seguimiento neurofisiológico, cada 6 a 12 meses, con electromiografía y neuroconducción de miembros superiores

4. Evaluaciones complementarias del sistema nervioso autónomo en pacientes con hATTR

RECOMENDACIÓN 10

Se recomienda:

- El seguimiento clínico de los síntomas autonómicos con la escala de puntuación compuesta de síntomas autonómicos (en inglés, COMPASS-31) en el momento del diagnóstico y cada 6 meses^{54,55}
- El seguimiento paraclínico con test de mesa basculante e intervalo RR, cada 12 meses, según criterio clínico⁹

RECOMENDACIÓN 11

Se recomienda el seguimiento clínico de síntomas neuropáticos con la escala Norfolk-QOL en el momento del diagnóstico y cada 6 meses^{9,56,57}.

Evaluaciones complementarias

RECOMENDACIÓN 12

- Se recomienda la realización de pruebas sensoriales cuantitativas (en inglés, QST) (cuando haya disponibilidad de la tecnología) en el momento del diagnóstico^{27,58-60}.

- Para evaluar progresión (aparición de nuevas alteraciones sensitivas) se recomienda realizar cada 12 meses QST (cuando haya disponibilidad de la tecnología) en pacientes con hATTR en quienes no se hayan documentado previamente alteraciones de la sensibilidad^{27,58,60}.

5. Valoración cardiológica en pacientes con hATTR

RECOMENDACIÓN 13

Se recomienda la toma de los siguientes estudios clínicos, paraclínicos e imagenológicos para la evaluación cardiológica de los pacientes con amiloidosis por transtirretina con el fin de establecer el estadio y pronóstico de la enfermedad¹³, con una frecuencia de cada 6 a 12 meses, dependiendo de la herramienta utilizada⁶¹:

- Parámetros clínicos: hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, clase funcional (por escala de clasificación de la *New York Heart Association* [NYHA]), caminata de 6 minutos, pruebas funcionales, calidad de vida (EQ-5D)
- Paraclínicos: prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), electrocardiograma, troponina, escala NAC
- Imagenológicos: ecocardiograma transtorácico con *strain* longitudinal global.

RECOMENDACIÓN 14

Se recomienda definir la progresión de la enfermedad ante la presencia de alguno de los siguientes parámetros^{62,63}:

- Desde el punto de vista clínico o funcional:
 - Necesidad de hospitalización por insuficiencia cardíaca
 - Deterioro de la clase funcional
 - Disminución en los valores de los cuestionarios de calidad de vida (KCCQ/EQ-5D)
 - Disminución de 30 a 40 metros en la prueba de caminata de 6 minutos
- Desde el punto de vista de biomarcadores:
 - Incremento en un 30% del péptido natriurético, partiendo del punto de corte NT-proBNP de 300 pg/ml
 - 30% de incremento de la troponina I
 - Estadio NAC avanzado

- Desde el punto de vista de imágenes cardiovasculares^{62,64-66}
 - Incremento del grosor de la pared en 2 mm
 - Incremento del grado de disfunción diastólica
 - Cambio en algunos parámetros ecocardiográficos (> 5% de disminución en FEVI, > 5% de disminución en el volumen latido, > 1% de incremento en *strain* longitudinal global)
 - EKG: aparición de nueva alteración de la conducción.

6. Seguimiento nefrológico en pacientes con hATTR

RECOMENDACIÓN 15

Se recomienda solicitar los siguientes exámenes paraclínicos para la valoración desde el punto de vista de nefrología de los pacientes con o sin trasplante⁶⁷⁻⁷⁰:

- Exámenes basales y al inicio de tratamiento y para el seguimiento (cada 6 a 12 meses):
 - Creatinina
 - Uroanálisis
 - Relación albuminuria/creatinuria (Si es > 300 mg/g, ordenar proteínas de 24 horas).

RECOMENDACIÓN 16

Se recomienda que el paciente con amiloidosis sea valorado por nefrología⁹:

- Antes del inicio del tratamiento, para conocer su estado basal renal
- Según la clasificación del grado de afectación renal, deberá definirse la periodicidad de las valoraciones:
 - Grado 1 y 2: cada 12 meses
 - Grados 3A y 3B: cada 3 a 6 meses, según estabilidad
 - Grados 4 y 5: es un paciente con alto grado de progresión a enfermedad renal terminal, por lo que deberá ajustarse a las políticas de RIAS/cuenta de alto costo de Colombia, en el programa de nefroprotección para seguimiento y panel de paraclínicos estipulados por nefrología a nivel nacional.

RECOMENDACIÓN 17

Se recomienda la realización de biopsia renal en caso de que el paciente sea candidato para trasplante hepático, y determinar si requiere trasplante renal^{67,71}.

7. Tratamiento oftalmológico del paciente con hATTR

RECOMENDACIÓN 18

Se recomienda hacer un examen oftalmológico en los siguientes momentos^{70,71}:

- Al realizar el diagnóstico genético
 - Dos veces al año en portadores asintomáticos
 - Una vez al año en pacientes sintomáticos
- Adicionalmente, se recomienda hacer seguimiento trimestral de microangiopatía retiniana, y semestral de:
- Depósito amiloide en iris
 - Pupila irregular
 - Glaucoma crónico
 - Opacidades vítreas tratadas o seguidas.

RECOMENDACIÓN 19

En cuanto al manejo oftalmológico del paciente, se recomienda diferenciarlo según sintomatología:

- Pacientes asintomáticos
 - Control bianual
 - Buscar síntomas
- Pacientes sintomáticos
 - Vigilar glaucoma
 - Usar lubricantes para ojo seco
 - Tener precaución sobre la aparición de opacidades y cambios retinianos
 - Utilizar tacrolimus/ciclosporina.

Conclusiones

La hATTR es una enfermedad rara, progresiva y mortal que requiere diagnóstico temprano, manejo adecuado y seguimiento estrecho para mejorar la calidad de vida y reducir la morbimortalidad de los pacientes. Es importante resaltar que el compromiso neurológico en pacientes con hATTR puede estar presente desde etapas iniciales, aunque no siempre acompañado de síntomas típicos, de modo que se requiere un diagnóstico oportuno y un manejo adecuado.

Las anteriores recomendaciones pretenden ser una guía para el clínico sobre el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hATTR, y permiten monitorizar la enfermedad y determinar el momento de inicio de tratamiento y el seguimiento del mismo desde diferentes especialidades que otorgan al paciente un manejo integral.

Glosario

- Escala NAC (Sistema de Estadios del Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido): Escala de fácil aplicabilidad que requiere conocer el valor del NT-proBNP y la tasa de filtración glomerular (TFG), datos con los cuales se clasifican los pacientes en tres estadios y ayuda a determinar el pronóstico de mortalidad. Los pacientes en NAC estadio I (NT-proBNP menor de 3000 ng/L y TFG mayor a 45 ml/min) tienen una supervivencia promedio de 69.2 meses; los pacientes en NAC estadio III (NT-proBNP mayor de 3.000 ng/L y TFG menor a 45 ml/min) tienen una supervivencia promedio de 24.1 meses y los pacientes estadio II (los que no cumplen criterios para estadio I y III) tienen una supervivencia de 46.7 meses⁷².
- NT-proBNP: Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B.
- PND: en inglés, discapacidad por polineuropatía.

Financiamiento

PTC Therapeutics ha financiado el servicio de *medical writing* para este artículo.

Conflicto de intereses

La Dra. Jennifer Garay ha sido asesora científica para PTC Therapeutics. El Dr. Juan D. López-Ponce de León ha sido asesor científico para PTC Therapeutics, Pfizer y Sanofi. La Dra. María J. Rodríguez ha sido asesor científico para PTC Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Abbot, Pfizer, Sanofi y Novartis. Los demás autores no reportan conflictos de interés.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology*. 2015;85(8):675-82. doi:10.1212/WNL.0000000000001870.
- Hanna M. Novel drugs targeting transthyretin amyloidosis. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(1):50-7. doi:10.1007/s11897-013-0182-4.
- Hawkins PN, Ando Y, Dispenzeri A, González-Duarte A, Adams D, Suhr OB. Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*. 2015;47(8):625-38. doi:10.3109/07853890.2015.1068949.

- Adams D, Koike H, Slama M, Coelho T. Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(7):387-404. doi:10.1038/s41582-019-0210-4.
- Obi CA, Mostertz WC, Griffin JM, Judge DP. ATTR epidemiology, genetics, and prognostic factors. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2022;18(2):17-26. doi:10.14797/mdcvj.1066.
- Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, Lachmann HJ, Whelan C, Hawkins PN, et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat*. 2014;35(9):E2403-12. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/humu.22619>.
- Rowczenio DM, Noor I, Gillmore JD, Lachmann HJ, Whelan C, Hawkins PN, et al. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Hum Mutat*. 2014;35(9). doi:10.1002/humu.22619.
- Ando Y, Adams D, Benson MD, Berk J, Planté-Bordeneuve V, Coelho T, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid*. 2022;0(0):1-13. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2052838>.
- Adams D, Algalarrondo V, Polydefkis M, Sarswat N, Slama MS, Nativi-Nicolau J. Expert opinion on monitoring symptomatic hereditary transthyretin-mediated amyloidosis and assessment of disease progression. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):411. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01960-9>.
- Conceição I, Coelho T, Rapezzi C, Parman Y, Obici L, Galán L, et al. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis – understanding the impact of management and disease progression. *Amyloid*. 2019;26(3):103-11. doi:10.1080/13506129.2019.1627312.
- Conceição I, Coelho T, Rapezzi C, Parman Y, Obici L, Galán L, et al. Assessment of patients with hereditary transthyretin amyloidosis – understanding the impact of management and disease progression. *Amyloid*. 2019;26(3):103-11. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1627312>.
- Rapezzi C, Quarta CC, Obici L, Perfetto F, Longhi S, Salvi F, et al. Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*. 2013;34(7):520-8. doi:10.1093/eurheartj/ehs123.
- Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontan M, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019;12(9):e006075. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075.
- Sekijima Y. Hereditary transthyretin amyloidosis summary genetic counseling gene review scope suggestive findings. *Gene Rev*. 2021;2(2):1-28.
- Luigetti M, Romano A, Di Paolantonio A, Bisogni G, Sabatelli M. Diagnosis and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis (HATTR) polyneuropathy: current perspectives on improving patient care. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2020;16:109-23. <http://doi.org/10.2147/TCRM.S219979>.
- Soprano DR, Herbert J, Soprano KJ, Schon EA, Goodman DS. Demonstration of Transthyretin mRNA in the Brain and other Extrahepatic Tissues in the Rat. *J Biol Chem*. 1985;260(21):11793-8. doi:10.1016/s0021-9258(17)39100-7.
- Cavallaro T, Martone RL, Dwork AJ, Schon EA y Herbert J. The retinal pigment epithelium is the unique site of transthyretin synthesis in the rat eye. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(3):497-501.
- Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, Groth CG, Ericzon B-G, Eriksson S, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*. 1991;40(3):242-6. doi:10.1111/j.1399-0004.1991.tb03085.x.
- Monaco HL, Rizzi M, Coda A. Structure of a complex of two plasma proteins: transthyretin and retinol-binding protein. *Science*. 1995;268(5213):1039-41. doi:10.1126/science.7754382.
- Sekijima Y. Recent Progress in the Understanding and Treatment of Transthyretin Amyloidosis. *J Clin Pharm Ther*. 2014; 39(3): 225-233. doi:10.1111/jcpt.12145.
- Hammarström P, Jiang X, Hurshman AR, Powers ET, Kelly JW. Sequence-dependent denaturation energetics: a major determinant in amyloid disease diversity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99 Suppl 4:16427-32. doi:10.1073/pnas.202495199.
- Kelly JW. Amyloid fibril formation and protein misassembly: a structural quest for insights into amyloid and prion diseases. *Structure*. 1997;5(5):595-600. doi:10.1016/S0969-2126(97)00215-3.
- Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, Tojo K, Yoshinaga T, Doden T, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) Amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(1):58-63. doi:10.3109/13506129.2015.1135792.
- Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA. Tenosynovial and cardiac amyloidosis in patients undergoing carpal tunnel release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040-50.
- Sekijima Y, Yazaki M, Ueda M, Koike H, Yamada M, Ando Y. First nationwide survey on systemic wild-type ATTR Amyloidosis in Japan. *Amyloid*. 2018;25(1):8-10. doi:10.1080/13506129.2017.1409706.
- Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Hear Fail*. 2019;7(8):709-16.

27. Shin SC, Robinson-Papp J. Amyloid neuropathies. *Mt Sinai J Med*. 2012;79(6):733-48. doi:10.1002/msj.21352.
28. Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300.
29. Dzung JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012;98(21):1546-54. doi:10.1136/heartjnl-2012-301924.
30. Algalarrondo V, Dinanian S, Juin C, Chemla D, Bennani SL, Sebag C, et al. Prophylactic pacemaker implantation in familial amyloid polyneuropathy. *Heart Rhythm*. 2012;9(7):1069-75. doi:10.1016/j.hrthm.2012.02.033.
31. Van den Berg MP, Mulder BA, Klaassen SHC, Maass AH, Van Veldhuisen DJ, Van der Meer P, et al. Heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and the role of senile amyloidosis. *Eur Heart J*. 2019;40(16):1287-93. doi:10.1093/eurheartj/ehz057.
32. Minutoli F, Sindoni A, Baldari S. Reduced myocardial 123-iodine meta-iodobenzylguanidine uptake: a prognostic marker in familial amyloid polyneuropathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):627-36. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.001038.
33. Algalarrondo V, Antonini T, Théaudin M, Chemla D, Benmalek A, Lacroix C, et al. Cardiac dysautonomia predicts long-term survival in hereditary transthyretin amyloidosis after liver transplantation. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(12):1432-41. doi:10.1016/j.jcmg.2016.07.008.
34. Coelho T, Maurer MS, Suhr OB. THAOS-The Transthyretin amyloidosis outcomes survey: initial report on clinical manifestations in patients with hereditary and wild-type transthyretin amyloidosis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(1):63-76. doi:10.1185/03007995.2012.754348.
35. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan W, Chih-Chao Y, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2015;379(1):11-21.
36. Doğan FU, Kürtüncü M. Interspersed Treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Türk Noroloji Derg*. 2019;25(1):52-3. doi:10.4274/tnd.galenos.2019.57224.
37. Shields JW. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovascular function. *Cleve Clin J Med*. 2009;76 Supl 2. doi:10.3949/ccjm.76.s2.08.
38. Koike H, Nakamura T, Hashizume A, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, et al. Cardiac and peripheral vasomotor autonomic functions in late-onset transthyretin val30met familial amyloid polyneuropathy. *J Neurol*. 2017;264(11):2293-302. doi:10.1007/s00415-017-8629-2.
39. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of wild-type transthyretin familial amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1014-20. doi:10.1016/j.jacc.2016.06.033.
40. Merkies ISJ. Tafamidis for Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized, Controlled Trial. *Neurology*. 2013;80(15):1444-45. doi:10.1212/01.wnl.0000429338.33391.87.
41. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013;310(24):2658-67. doi:10.1001/jama.2013.283815.
42. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(3):285-95. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.012.
43. Grandis M, Obici L, Luigetti M, Briani C, Benedicenti F, Bisogni G, et al. Recommendations for pre-symptomatic genetic testing for hereditary transthyretin amyloidosis in the era of effective therapy: a multicenter Italian consensus. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):1-7. https://doi.org/10.1186/s13023-020-01633-z.
44. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavía P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtirretina. *Progreso y esperanza*. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(11):991-1004. http://www.revcardiol.org/es-diagnostico-tratamiento-amiloidosis-cardiaca-por-articulo-S0300893217303500.
45. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(22):2872-91. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.003.
46. Conceição I, González-Duarte A, Obici L, Schmidt HHJ, Simoneau D, Ong ML, et al. Red-flag symptom clusters in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2016;21(1):5-9. doi:10.1111/jns.12153.
47. Adams D, Ando Y, Beirão JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al. Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol*. 2021;268(6):2109-22. doi:10.1007/s00415-019-09688-0.
48. Dyck PJ, Boes CJ, Mulder D, Millikan C, Windebank AJ, Dyck PJB, et al. History of standard scoring, notation, and summation of neuromuscular signs. A current survey and recommendation. *J Peripher Nerv Syst*. 2005;10(2):158-73. doi:10.1111/j.1085-9489.2005.0010206.x.
49. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, Polydefkis M, Wiesman JF, Antonino I, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: from NIS to mNIS + 7. *J Neurol Sci*. 2019;405:116424. doi:10.1016/j.jns.2019.116424.
50. Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, Chaudhry V, Goyal NA, Alves C. Assessing mNIS+7IONIS and International Neurologists' Proficiency in a Familial Amyloidotic Polyneuropathy Trial. *Muscle Nerve*. 2017;56(5):901-11.
51. Cortese A, Vita G, Luigetti M, Russo M, Bisogni G, Sabatelli M, et al. Monitoring Effectiveness and safety of tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *J Neurol*. 2016;263(5):916-24. doi:10.1007/s00415-016-8064-9.
52. Obici L, Berk JL, González-Duarte A, Coelho T, Gillmore J, Schmidt HHJ, et al. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid*. 2020;27(3):153-62. doi:10.1080/13506129.2020.1730790.
53. Sood RF, Kamenko S, McCreary E, Sather BK, Schmitt M, Peterson SL, et al. Diagnosing systemic amyloidosis presenting as carpal tunnel syndrome: a risk nomogram to guide biopsy at time of carpal tunnel release. *J Bone Joint Surg Am*. 2021;103(14):1284-94. https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2021/07210/Diagnosing_Systemic_Amyloidosis_Presenting_as.5.aspx.
54. Sletten DM, Suárez GA, Low PA, Mandrekari J, Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated composite autonomic symptom score. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(12):1196-201. doi:10.1016/j.mayocp.2012.10.013.
55. Conceição I, de Castro I, Castro J. Correlation between Sudoscan and COMPASS 31: assessment of autonomic dysfunction on hATTR V30M Patients. *Amyloid*. 2019;26 Supl 1:23. doi:10.1080/13506129.2019.1582494.
56. Vinik EJ, Hayes RP, Oglesby A, Bastyr E, Barlow P, Ford-Molvik SL, et al. The Development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7(3):497-508. doi:10.1089/dia.2005.7.497.
57. Vinik EJ, Vinik AL, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(2):104-14. doi:10.1111/jns5.12059.
58. Díaz-Campos A, Castro J, Conceição E. Uso del test de cuantificación sensitiva. *Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario*; 2013.
59. Pinto MV, Dyck PJB, Gove LE, McCauley BM, Ackermann EJ, Hughes SG, et al. Kind and distribution of cutaneous sensation loss in hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy. *J Neurol Sci*. 2018;394:78-83. doi:10.1016/j.jns.2018.08.031.
60. Georgopoulos V, Akin-Akinyosoye K, Zhang W, McWilliams DF, Hendrick P, Walsh DA. Quantitative sensory testing and predicting outcomes for musculoskeletal pain, disability, and negative affect: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2019;160(9):1920-32. doi:10.1097/j.pain.0000000000001590.
61. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M, Barison A, Vergaro G, Passino C, et al. Critical comparison of documents from scientific societies on cardiac amyloidosis: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(13):1288-1303. doi:10.1016/j.jacc.2022.01.036.
62. García-Pavía P, Bengel F, Brito D, Damy T, Duca F, Dorbala S, et al. Expert consensus on the monitoring of transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):895-905. doi:10.1002/ehf.2198.
63. Perfetto F, Zampieri M, Fumagalli C, Allinovi M, Cappelli F. Circulating biomarkers in diagnosis and management of cardiac amyloidosis: a review for internist. *Intern Emerg Med*. 2022;17(4):957-69. doi:10.1007/s11739-022-02958-2.
64. García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-68. doi:10.1093/eurheartj/ehab072.
65. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for transthyretin amyloid cardiomyopathy in everyday practice. *JACC Heart Fail*. 2019;7(8):709-16. doi:10.1016/j.jchf.2019.04.010.
66. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017;84(12 Supl 3):12-26. doi:10.3949/ccjm.84.s3.02.
67. Rocha A, Lobato L. Liver Transplantation in transthyretin amyloidosis: characteristics and management related to kidney disease. *Transplant Rev*. 2017;31(2):115-20. doi:10.1016/j.tre.2016.09.002.
68. Lobato L, Beirão I, Silva M, Bravo F, Silvestre F, Guimarães S, et al. Familial ATTR amyloidosis: microalbuminuria as a predictor of symptomatic disease and clinical nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(3):532-8. doi:10.1093/ndt/18.3.532.
69. Wixner J, Mundayat R, Karayal ON, Anan I, Karling P, Suhr OB. THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:61. doi:10.1186/1750-1172-9-61.
70. Rocha A, Bravo F, Beirão I, Vizcaino J, Oliveira JC, Lobato L. Urinary biomarkers for kidney disease in ATTR amyloidosis. *J Nephrol Ther*. 2014;04(05):1-5. doi:10.4172/2161-0959.1000181.
71. Oguchi K, Takei YI, Ikeda SI. Value of renal biopsy in the prognosis of liver transplantation in familial amyloid polyneuropathy ATTR Val30Met patients. *Amyloid*. 2006;13(2):99-107. doi:10.1080/13506120600722662.
72. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018;39(30):2799-806. doi: 10.1093/eurheartj/ehx589. PMID: 29048471.