

Amiloidosis cardiaca, manifestaciones clínicas y enfoque diagnóstico.

Cardiac amyloidosis, clinical manifestations and diagnostic approach.

Andrés Felipe Valencia-Higueta^{1,a}.

1. Estudiante de Medicina.

a. Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Andrés Felipe Valencia Higueta
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0004-8607-6854>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).
E-mail: andres.valenciahi@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

El autor del artículo hace constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 26 de noviembre de 2025.
ACEPTADO: 28 de marzo de 2026.

RESUMEN

La amiloidosis es una enfermedad heterogénea caracterizada por la acumulación extracelular de proteínas fibrilares con estructura en láminas β , que pueden depositarse en distintos órganos y generar manifestaciones clínicas variables según el sitio afectado. Esta heterogeneidad clínica convierte su diagnóstico en un desafío médico. La afectación cardíaca representa la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes, siendo la amiloidosis cardíaca la forma más común de miocardiopatía restrictiva. La amiloidosis AL presenta una incidencia estimada de 1 caso por cada 100 000 personas-año y constituye cerca del 78 % de los nuevos diagnósticos. La amiloidosis ATTR representa entre el 10 % y el 20 % de los casos, con formas hereditarias (ATTRm) y adquiridas (ATTRwt), mientras que la amiloidosis AA, de origen inflamatorio y adquirido, corresponde aproximadamente al 6 % de los casos anuales. El diagnóstico temprano es fundamental, dado que alrededor del 75 % de los subtipos de amiloidosis comprometen el corazón. La identificación oportuna y el inicio precoz del tratamiento son determinantes para disminuir la progresión de la enfermedad y limitar el daño orgánico, especialmente el cardíaco.

Palabras clave: Amiloidosis, amiloidosis por cadena ligera de inmunoglobulina, amiloidosis hereditaria relacionada con transtiretina, amiloidosis familiar.

ABSTRACT

Amyloidosis is a heterogeneous disease characterized by the extracellular accumulation of fibrillar proteins with a β -sheet structure, which can deposit in different organs and generate variable clinical manifestations depending on the affected site. This clinical heterogeneity makes its diagnosis a medical challenge. Cardiac involvement represents the main cause of morbidity and mortality in these patients, with cardiac amyloidosis being the most common form of restrictive cardiomyopathy. AL amyloidosis has an estimated incidence of 1 case per 100,000 person-years and constitutes about 78% of new diagnoses. ATTR amyloidosis represents between 10% and 20% of cases, with hereditary (ATTRm) and acquired (ATTRwt) forms, while AA amyloidosis, of inflammatory and acquired origin, accounts for approximately 6% of annual cases. Early diagnosis is essential, given that around 75% of amyloidosis subtypes involve the heart. Timely identification and early initiation of treatment are crucial to decrease disease progression and limit organ damage, especially cardiac damage.

Key words: Amyloidosis, immunoglobulin light-chain amyloidosis, hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, familial amyloidosis.

Valencia-Higueta AF. Amiloidosis cardiaca, manifestaciones clínicas y enfoque diagnóstico. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(2):98-104.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis, por definición, consiste en una enfermedad heterogénea en la que se acumulan proteínas fibrilares con estructura en láminas beta en diversos tejidos. Estos depósitos pueden acumularse en diferentes órganos y generar distintas manifestaciones clínicas según su localización. Así pues, conforma diferentes síndromes clínicos con un amplio espectro de signos y síntomas que convierten a esta patología en un reto diagnóstico para el médico tratante.^{1,2}

Esta enfermedad puede clasificarse de múltiples maneras; entre las formas más utilizadas se distinguen, según su etiología, la sistémica, la hereditaria, la del sistema nervioso, la ocular y la localizada. No obstante, los tipos más comunes son la amiloidosis por cadenas ligeras (AL), la amiloidosis reactiva (AA), la amiloidosis por transtiretina (ATTR) y la amiloidosis relacionada con diálisis (tipo beta2M). En la forma AL, la letra “A” representa el término amiloide y la “L” hace referencia a la cadena ligera de inmunoglobulina (light chain). En cambio, en la amiloidosis AA, la segunda “A” representa a la proteína amiloide sérica A.^{3,4}

Respecto al compromiso cardíaco, la amiloidosis AL afecta a más de 10 individuos por millón de habitantes al año, mientras que la amiloidosis ATTR constituye la segunda forma en frecuencia.⁵

La amiloidosis cardíaca es la causa más común de miocardiopatía restrictiva; estas se caracterizan por el compromiso severo de la función diastólica y la amiloidosis no es la excepción. El hallazgo clave de estas miocardiopatías es la presencia de un ventrículo izquierdo no dilatado.⁶ Cabe señalar que el compromiso cardíaco representa la principal causa de mortalidad en los pacientes con amiloidosis.⁷

La amiloidosis AL presenta una incidencia de un caso por cada 100.000 personas-año en los países occidentales, representando la proporción de casos nuevos de AL el 78% del total anual. La ATTR es un tipo de amiloidosis sistémica menos común y de incidencia global no del todo precisada, pero se estima que entre el 10% y el 20% de los casos diagnosticados de amiloidosis corresponden al subtipo ATTR. De estos, el 7% son de origen hereditario por mutación del gen de la transtiretina (ATTRm) y aproximadamente el 6% corresponde a la forma salvaje, adquirida y relacionada con la edad (ATTRwt). Por su parte, la amiloidosis secundaria o AA representa el 6% de todos los casos de amiloidosis diagnosticados anualmente, constituyendo un proceso adquirido y reactivo secundario a inflamación crónica.^{8,9}

El diagnóstico oportuno de esta enfermedad es crucial, ya que se sabe que el 75% de los subtipos de amiloidosis terminarán comprometiendo al corazón. Así pues, la identificación temprana de la patología y la instauración de un tratamiento óptimo en el

momento adecuado permiten frenar la progresión del daño a órgano blanco, fundamentalmente a nivel cardíaco.¹⁰

LA AMILOIDOSIS Y EL CORAZÓN

La amiloidosis cardíaca es una forma de miocardiopatía poco frecuente; sin embargo, el 95% de los casos son causados predominantemente por depósitos de transtiretina (TTR) o de cadenas ligeras de inmunoglobulinas.¹⁰⁻¹³

En el caso de la amiloidosis por transtiretina de tipo salvaje (ATTRwt), se desconoce la prevalencia general exacta. No obstante, estudios en los que se realizó un tamizaje sistemático sugieren que es relativamente frecuente en adultos mayores con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada en combinación con estenosis aórtica grave. Esto se evidencia en el estudio de AbouEzzeddine *et al* donde en una cohorte de pacientes mayores de 60 años con falla cardíaca y función sistólica preservada sometidos a cribado para ATTR, se halló una prevalencia del 6%, significativamente superior a la de los pacientes no sometidos a pruebas específicas (1%).¹⁴ Asimismo, en el estudio de González *et al.*, que incluyó a 120 pacientes mayores de 60 años con falla cardíaca y fracción de eyección preservada evaluados mediante gammagrafía ósea, pruebas genéticas y biopsia, la prevalencia de amiloidosis cardíaca ATTR alcanzó el 13%.¹⁵ En otra cohorte de 120 pacientes con estenosis aórtica sometidos a implante percutáneo de válvula aórtica (TAVI), el tamizaje mediante gammagrafía ósea identificó amiloidosis cardíaca ATTR en el 16% de los casos.¹⁶

Por otro lado, la prevalencia de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv o ATTRm) tampoco está completamente delimitada, aunque se conocen más de 120 variantes genéticas patógenas asociadas con esta condición. Estas variantes suelen vincularse con regiones geográficas concretas y grupos étnicos específicos, mientras que otras presentan una distribución más global.^{17,18} Las variantes más comunes incluyen Val122Ile, Val30Met, Thr60Ala, Glu89Gln, Leu111Met, Ile68Leu y Ser77Tyr.^{19,20} Un estudio reciente identificó la variante Val122Ile en el 1,73% de una cohorte de 14.333 personas afroamericanas.²¹

Por último, la amiloidosis por cadenas ligeras (AL) es una patología poco común asociada a discrasias de células plasmáticas, registrando una incidencia aproximada de un caso por cada 100.000 personas en los Estados Unidos.²²

FISIOPATOLOGÍA DE LA AMILOIDOSIS CARDÍACA

Aunque la amiloidosis cardíaca puede ser originada por distintas proteínas, la capacidad de una proteína para generar amiloide depende de su tendencia a adoptar una conformación tridimensional anómala, lo que lleva a que la molécula pierda o nunca alcance su estructura fisiológica y funcional adecuada. Las causas de este mal

plegamiento incluyen la proteólisis anormal, mutaciones puntuales y modificaciones postraduccionales como la fosforilación o la oxidación. Estos péptidos mal conformados se agrupan formando oligómeros solubles que circulan en sangre y se depositan en los tejidos, donde originan fibrillas amiloides altamente organizadas en el espacio intersticial de los órganos afectados.²³⁻²⁵

En la amiloidosis cardíaca, el daño orgánico presenta una etiología multifactorial. Resulta de la combinación entre el depósito extracelular de fibrillas amiloides —que altera mecánicamente la arquitectura miocárdica y su función— y la toxicidad directa mediada por precursores prefibrilares. Estos oligómeros pueden inducir inflamación, producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), apoptosis y alteración de los mecanismos de autofagia, incluso antes de que se consoliden los depósitos fibrilares. Como consecuencia, se desarrolla una fisiología restrictiva con disfunción diastólica progresiva que se manifiesta clínicamente como insuficiencia cardíaca.^{26,27}

En la amiloidosis AL, caracterizada por la expansión clonal de células plasmáticas, se produce un exceso de cadenas ligeras libres de inmunoglobulinas que se pliegan de forma incorrecta. Si bien las dos clases de cadenas ligeras, κ y λ , pueden sobreproducirse en diversos trastornos de células plasmáticas (como la gammopatía monoclonal de significado incierto, el mieloma múltiple y la macroglobulinemia de Waldenström), las cadenas ligeras λ se observan casi con el doble de frecuencia que las κ en la amiloidosis AL sistémica.^{28,29}

En cuanto a la distribución tisular de las fibrillas de amiloide, el subtipo de amiloidosis cardíaca no puede diferenciarse de forma absoluta basándose únicamente en los patrones histológicos de depósito; sin embargo, existe un predominio de depósitos difusos pericelulares, endocárdicos y arteriolares en la amiloidosis AL, frente a una tendencia a formar depósitos nodulares en la amiloidosis por TTR.³⁰ Tanto en la amiloidosis AL como en la ATTR, la acumulación masiva de amiloide en el espacio extracelular del miocardio altera la citoarquitectura y la función ventricular, produciendo un engrosamiento progresivo de la pared y rigidez tisular sin dilatación compensatoria, lo que culmina en una miocardiopatía restrictiva con caída del gasto cardíaco. En la historia natural de la enfermedad, las etapas iniciales se caracterizan por disfunción diastólica aislada con función sistólica preservada; no obstante, a medida que la infiltración progresa, el patrón restrictivo se torna más severo.^{31,32}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA AMILOIDOSIS CARDÍACA

Las manifestaciones de la amiloidosis varían según la edad de debut y el subtipo de la enfermedad. La amiloidosis AL suele manifestarse a partir de los ≥ 40 años, comprometiendo múltiples

órganos como el hígado, los riñones, el bazo, los pulmones y el corazón, siendo este último el principal determinante pronóstico.^{33,34} En cambio, la amiloidosis ATTR suele debutar a partir de los ≥ 60 años y con mayor frecuencia en mayores de 70 años, aunque en las formas hereditarias puede presentarse en un espectro más amplio de edad (entre los 30 y 70 años).^{35,36}

El compromiso cardíaco debuta habitualmente con síntomas y signos de disnea, edema en miembros inferiores, ingurgitación yugular, congestión hepática y ascitis. Esta presentación clínica se explica por el desarrollo de una miocardiopatía restrictiva con insuficiencia ventricular derecha dominante. Los síntomas anginosos son poco frecuentes, siendo más habitual la presencia de presíncope o síncope.³⁷ Adicionalmente, se ha documentado un deterioro sintomático más acelerado en los pacientes con amiloidosis AL en comparación con aquellos con ATTR para un grado similar de afectación cardíaca.^{38,39}

Es relevante destacar el compromiso del sistema de conducción, el cual a menudo requiere el implante de marcapasos. Esta alteración es más frecuente en los pacientes con amiloidosis ATTR;³⁷ en cambio, los pacientes con amiloidosis AL desarrollan bloqueos auriculoventriculares con menor frecuencia.⁴⁰ Asimismo, los pacientes con amiloidosis cardíaca que desarrollan fibrilación auricular (FA) presentan un riesgo tromboembólico elevado, ya que el depósito de amiloide en las paredes auriculares incrementa la disociación electromecánica y favorece la estasis sanguínea.^{41,42} Por último, se ha postulado que la amiloidosis ATTR con miocardiopatía restrictiva asociada constituye una causa o cofactor en el desarrollo de estenosis aórtica degenerativa.¹⁷

Al examen físico, la heterogeneidad de los hallazgos puede dificultar la sospecha diagnóstica inicial. Entre los signos clínicos destacan el edema periorbitario, la ingurgitación yugular, el edema en miembros inferiores y la macroglosia. A la auscultación cardíaca se pueden apreciar terceros o cuartos ruidos S3 o S4, sugerentes de insuficiencia cardíaca o de alteración en la distensibilidad ventricular, respectivamente. La exploración abdominal puede revelar hepatomegalia o ascitis, mientras que un signo de Popeye positivo (rotura del tendón de la cabeza larga del bíceps) apoya la sospecha de ATTR. En la evaluación neuromusculoesquelética es habitual identificar signos de síndrome del túnel carpiano o polineuropatía periférica.⁴³

En cuanto a las diferencias sistémicas entre ambos subtipos, en la amiloidosis AL la presentación suele ser muy variada e inespecífica, incluyendo nefropatía, neuropatía periférica, síndrome del túnel carpiano, compromiso gastrointestinal y hallazgos patognomónicos como la macroglosia y la púrpura periorbitaria en “ojos de mapache”. En cambio, en la amiloidosis ATTR es más común el desarrollo de disautonomía, neuropatía periférica, estenosis del canal lumbar y rotura atraumática del tendón del bíceps.^{40,44}

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS EN LA AMILOIDOSIS CARDÍACA

La ecocardiografía constituye la primera herramienta de imagen ante la sospecha de amiloidosis cardíaca. El hallazgo ecocardiográfico característico es el patrón de preservación apical del strain longitudinal (apical sparing), definido por una relación entre el strain longitudinal apical y la suma del strain medio y basal mayor a $>1,0$.⁴⁵ Se ha determinado que este parámetro cuenta con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 82% para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca.^{45,46} Adicionalmente, la presencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) inexplicable debe hacer sospechar esta patología,⁴⁵ debiendo considerarse en el diagnóstico diferencial de la falla cardíaca con fracción de eyección preservada. Cabe señalar que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) suele mantenerse dentro de rangos normales hasta las etapas avanzadas de la enfermedad. Asimismo, la reducción de las velocidades sistólicas en el anillo mitral que afectan las fibras longitudinales antes que las radiales constituye un marcador precoz de afectación miocárdica.⁴⁷

Los derrames pericárdico y pleural son también hallazgos frecuentes. Cuando se incrementa la sospecha clínica, la resonancia magnética cardíaca (RMC) se consolida como una aliada fundamental al proporcionar una caracterización tisular detallada y evaluar la estructura y función cardíacas. Sin embargo, por sí sola no puede diferenciar la amiloidosis AL de la ATTR.^{48,49} Para lograr una distinción adecuada se debe recurrir a la gammagrafía cardíaca con radiotrazadores de tecnecio, prueba clave para confirmar la amiloidosis ATTR (50). Como demostraron Gilmore *et al.* en un estudio multicéntrico que analizó a 1217 pacientes, la captación miocárdica moderada o intensa del radiotrazador en la gammagrafía ósea (grados 2 o 3) en ausencia de proteína monoclonal presentó una sensibilidad $>99\%$ y una especificidad del 86% para amiloidosis cardíaca por ATTR.⁵¹

Para descartar la amiloidosis AL es imprescindible la cuantificación e identificación de cadenas ligeras y proteínas monoclonales en plasma y orina. La presencia de estas proteínas, en combinación con hallazgos sugerentes en la ecocardiografía o RMC, orienta el diagnóstico hacia amiloidosis AL; no obstante, de forma atípica estos hallazgos pueden coincidir con una ATTR en presencia de una gammapatía monoclonal de significado incierto (PMSI) concomitante.⁵²

Respecto a la biopsia endomiocárdica, no es necesaria en todos los pacientes: la presencia de hallazgos imagenológicos compatibles junto con una gammagrafía cardíaca positiva (grado 2 o 3) y la ausencia total de proteína monoclonal en plasma y orina permiten confirmar el diagnóstico de amiloidosis ATTR de manera no invasiva. Por el contrario, ante una RMC compatible en un paciente con amiloidosis AL sistémica confirmada por biopsia

de otro tejido (como grasa abdominal, médula ósea o glándula salival), tampoco se requiere biopsia endomiocárdica. Esta última se reserva como paso final cuando las pruebas no invasivas son no concluyentes o contradictorias.⁴⁴

Los hallazgos histopatológicos característicos de los depósitos de amiloide en el espacio extracelular incluyen la birrefringencia verde manzana tras la tinción con rojo Congo observada bajo microscopía de luz polarizada, así como la presencia de fibrillas de láminas β -plegadas al microscopio electrónico. La tipificación del precursor fibrilar puede realizarse mediante inmunohistoquímica, inmunofluorescencia o microscopía inmunoelectrónica; sin embargo, la microdissección láser combinada con espectrometría de masas se considera el patrón de oro (gold standard) para la caracterización del subtipo.⁵³

ENFOQUE DIAGNÓSTICO DE LA AMILOIDOSIS CARDÍACA

El Consenso de Expertos sobre Amiloidosis Cardíaca del Colegio Americano de Cardiología (ACC) enfatiza la importancia de seguir un algoritmo diagnóstico estructurado ante la sospecha clínica o imagenológica de la enfermedad. Ante la sospecha de amiloidosis cardíaca, el primer paso sistemático consiste en descartar la amiloidosis de cadenas ligeras (AL) mediante tres pruebas de detección de proteína monoclonal:

- Cuantificación de cadenas ligeras libres κ/λ en suero.
- Electroforesis con inmunofijación sérica (SIFE).
- Electroforesis con inmunofijación urinaria (UIFE).

El cociente de cadenas ligeras libres κ/λ en suero se considera alterado si se ubica por debajo de 0,26 o por encima de 1,65. Si el cociente y las inmunofijaciones en suero y orina son completamente normales, se descarta la amiloidosis AL con un valor predictivo negativo del 99%.⁵⁴

Si alguna de las pruebas de proteína monoclonal resulta alterada, es necesaria la valoración inmediata por Hematología para la realización de una biopsia de tejido (grasa abdominal, médula ósea o miocardio). La tinción positiva con rojo Congo y la tipificación tisular mediante espectrometría de masas o inmunohistoquímica confirmarán el diagnóstico de amiloidosis AL.⁵⁴

Por otra parte, se debe solicitar una gammagrafía cardíaca con radiotrazador pirofosfato de tecnecio (Tc-PYP) cuando el tamizaje de proteína monoclonal sea completamente negativo. La evaluación requiere la adquisición de imágenes planares y de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT o SPECT-CT). Una captación miocárdica de grado 2 o 3 en ausencia de proteína monoclonal confirma el diagnóstico de amiloidosis cardíaca por ATTR. Finalmente, ante una gammagrafía positiva para ATTR,

se debe solicitar el estudio genético del gen TTR para diferenciar entre la forma salvaje (ATTRwt) y la hereditaria (ATTRv).⁵⁴

CONCLUSIONES

La amiloidosis cardíaca es una enfermedad compleja que afecta de manera significativa la estructura y función del miocardio, representando un desafío diagnóstico en la práctica clínica actual debido a la heterogeneidad de sus manifestaciones y a la complejidad de sus mecanismos fisiopatológicos. Esta combinación de factores dificulta tanto la sospecha inicial como la ruta de abordaje. No obstante, un proceso diagnóstico oportuno, estructurado y basado en algoritmos validados permite incrementar la detección temprana, facilitando la instauración de tratamientos dirigidos capaces de modificar la progresión y mejorar el pronóstico de esta condición.

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA (IGA)

El autor declara que no se utilizaron herramientas de Inteligencia Artificial Generativa (IAG), Modelos de Lenguaje a Gran Escala (LLM) ni tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial (IA) en ninguna de las etapas de conceptualización, redacción, procesamiento de datos o creación de imágenes de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Tini G, Vianello PF, Gemelli C, Grandis M, Canepa M. Amyloid Cardiomyopathy in the Rare Transthyretin Tyr78Phe Mutation. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019; 12(6):514-516. DOI: 10.1007/s12265-018-9859-0
2. Baiardi S, Rossi M, Capellari S, Parchi P. Recent advances in the histo-molecular pathology of human prion disease. *Brain Pathol*. 2019; 29(2):278-300. DOI: 10.1111/bpa.12695
3. Thomas VE, Smith J, Benson MD, Dasgupta NR. Amyloidosis: diagnosis and new therapies for a misunderstood and misdiagnosed disease. *Neurodegener Dis Manag*. 2019; 9(6):289-299. DOI: 10.2217/nmt-2019-0020
4. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermarck P; Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2012 Dec;19(4):167-70. DOI: 10.3109/13506129.2012.734345. Epub 2012 Nov 1.
5. Nienhuis HL, Bijzet J, Hazenberg BP. The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries. *Kidney Dis (Basel)*. 2016; 2(1):10-9. DOI: 10.1159/000444206
6. Brown KN, Pendela VS, Ahmed I, Diaz RR. Restrictive Cardiomyopathy. 2023 Jul 30. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
7. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)*. 2018; 18(Suppl 2):s30-s35. DOI: 10.7861/clinmedicine.18-2-s30.
8. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016; 387(10038):2641-2654. DOI:10.1016/S0140-6736(15)01274-X
9. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SDJ, *et al*. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol*. 2013; 161(4):525-532. DOI:10.1111/bjh.12287
10. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, *et al*. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-1568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab072.
11. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(12):1323-41. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.06.053.
12. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, Berk JL, Plante-Bordeneuve V, Schmidt HHJ, Merlini G. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(21):2451-2466. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.075.
13. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, Westermarck P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*. 2016; 23(4):209-213. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986
14. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, Fayyaz AU, Askew JW, McKie PM, Noseworthy PA, Johnson GB, Dunlay SM, Borlaug BA, Chareonthaitawee P, Roger VL, Dispenzieri A, Grogan M, Redfield MM. Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2021; 6(11):1267-1274. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.3070. Erratum in: *JAMA Cardiol*. 2021 ;6(12):1469. DOI: 10.1001/jamacardio.2021.4325.
15. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, *et al*. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015; 36(38):2585-2594. DOI:10.1093/eurheartj/ehv338
16. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, Rubin J, Chiuza C, Nazif T, Vahl T, George I, Kodali S, Leon MB, Hahn R, Bokhari S, Maurer MS. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017 Oct 7;38(38):2879-2887. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx350. PMID: 29019612;
17. Ohmori H, Ando Y, Makita Y, Onouchi Y, Nakajima T, Saraiva MJ, *et al*. Common origin of the Val30Met mutation responsible for the amyloidogenic transthyretin type of familial amyloidotic

- polyneuropathy. *J Med Genet.* 2004; 41(4):e51. DOI: 10.1136/jmg.2003.014803. PMID: 15060127;
18. Soares ML, Coelho T, Sousa A, Holmgren G, Saraiva MJ, Kastner DL, Buxbaum JN. Haplotypes and DNA sequence variation within and surrounding the transthyretin gene: genotype-phenotype correlations in familial amyloid polyneuropathy (V30M) in Portugal and Sweden. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12(3):225-37. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201095.
 19. Swiecicki PL, Zhen DB, Mauermann ML, Kyle RA, Zeldenrust SR, Grogan M, Dispenzieri A, Gertz MA. Hereditary ATTR amyloidosis: a single-institution experience with 266 patients. *Amyloid.* 2015;22(2):123-31. DOI: 10.3109/13506129.2015.1019610
 20. 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
 21. Jacobson DR, Alexander AA, Tagoe C, Buxbaum JN. Prevalence of the amyloidogenic transthyretin (TTR) V122I allele in 14333 African-Americans. *Amyloid.* 2015; 22(3):171-4. DOI: 10.3109/13506129.2015.1051219
 22. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet.* 2016; 387(10038):2641-2654. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01274-X
 23. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res.* 2021 May 14; 128(10):1554-1575. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318187
 24. Manral P, Reixach N. Amyloidogenic and non-amyloidogenic transthyretin variants interact differently with human cardiomyocytes: insights into early events of non-fibrillar tissue damage. *Biosci Rep.* 2015; 35(1):e00172. DOI: 10.1042/BSR20140155.
 25. Zhao L, Buxbaum JN, Reixach N. Age-related oxidative modifications of transthyretin modulate its amyloidogenicity. *Biochemistry.* 2013 Mar 19;52(11):1913-26. DOI: 10.1021/bi301313b. Epub 2013 Mar 4.
 26. Reixach N, Deechongkit S, Jiang X, Kelly JW, Buxbaum JN. Tissue damage in the amyloidoses: Transthyretin monomers and nonnative oligomers are the major cytotoxic species in tissue culture. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101(9):2817-22. DOI: 10.1073/pnas.0400062101
 27. Imperlini E, Gneccchi M, Rognoni P, Sabidò E, Ciuffreda MC, Palladini G, *et al.* Proteotoxicity in cardiac amyloidosis: amyloidogenic light chains affect the levels of intracellular proteins in human heart cells. *Sci Rep.* 2017; 7(1):15661. DOI: 10.1038/s41598-017-15424-3.
 28. Misra P, Blancas-Mejia LM, Ramirez-Alvarado M. Mechanistic Insights into the Early Events in the Aggregation of Immunoglobulin Light Chains. *Biochemistry.* 2019; 58(29):3155-3168. DOI: 10.1021/acs.biochem.9b00311
 29. Bellotti V, Mangione P, Merlini G. Review: immunoglobulin light chain amyloidosis--the archetype of structural and pathogenic variability. *J Struct Biol.* 2000; 130(2-3):280-9. DOI: 10.1006/jsbi.2000.4248.
 30. Larsen BT, Mereuta OM, Dasari S, Fayyaz AU, Theis JD, Vrana JA, Grogan M, Dogan A, Dispenzieri A, Edwards WD, Kurtin PJ, Maleszewski JJ. Correlation of histomorphological pattern of cardiac amyloid deposition with amyloid type: a histological and proteomic analysis of 108 cases. *Histopathology.* 2016; 68(5):648-56. DOI: 10.1111/his.12793
 31. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003;349(6):583-96. DOI: 10.1056/NEJMra023144.
 32. Bhuiyan T, Helmke S, Patel AR, Ruberg FL, Packman J, Cheung K, Grogan D, Maurer MS. Pressure-volume relationships in patients with transthyretin (ATTR) cardiac amyloidosis secondary to V122I mutations and wild-type transthyretin: Transthyretin Cardiac Amyloid Study (TRACS). *Circ Heart Fail.* 2011; 4(2):121-8. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.910455
 33. Gilmore G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003; 349(6):583-96. DOI: 10.1056/NEJMra023144.
 34. Kyle RA, Larson DR, Kurtin PJ, Kumar S, Cerhan JR, Therneau TM, Rajkumar SV, Vachon CM, Dispenzieri A. Incidence of AL Amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1990 through 2015. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(3):465-471. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.08.041
 35. 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
 36. Gagliardi C, Perfetto F, Lorenzini M, Ferlini A, Salvi F, Milandri A, *et al.* Phenotypic profile of Ile68Leu transthyretin amyloidosis: an underdiagnosed cause of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20(10):1417-1425. DOI: 10.1002/ehjhf.1285
 37. Cuddy SAM, Dorbala S, Falk RH. Complexities and Pitfalls in Cardiac Amyloidosis. *Circulation.* 2020; 142(4):409-415. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046680
 38. 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):2872-2891. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
 39. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba MA, Lopez-Sainz A, Giannoni A, Aimo A, *et al.* Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(4):909-920. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.10.011
 40. Sekijima Y, Uchiyama S, Tojo K, Sano K, Shimizu Y, Imaeda T, Hoshii Y, Kato H, Ikeda S. High prevalence of wild-type transthyretin deposition in patients with idiopathic carpal tunnel syndrome: a common cause of carpal tunnel syndrome in the elderly. *Hum Pathol.* 2011; 42(11):1785-91. DOI: 10.1016/j.humpath.2011.03.004.
 41. Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main

- types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2014; 114(7):1089-93. DOI: 10.1016/j.amjcard.2014.07.026
42. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Thorneau TM, Greipp PR, *et al.* Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004; 22(18):3751-7. DOI: 10.1200/JCO.2004.03.029.
 43. Porcari A, Rossi M, Cappelli F, Canepa M, Musumeci B, Cipriani A, *et al.* Incidence and risk factors for pacemaker implantation in light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24(7):1227-1236. DOI: 10.1002/ehf.2533
 44. Gilmore JD, Gertz MA. Amiloidosis cardiaca: epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico. En: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Consultado el 19 de octubre de 2025).
 45. 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(14):1357-1377. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024438
 46. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, Bulluck H, Zumbo G, Knight DS, Kotecha T, *et al.* Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(4):466-477. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.05.053.
 47. Knight DS, Zumbo G, Barcella W, Steeden JA, Muthurangu V, Martinez-Naharro A, *et al.* Cardiac Structural and Functional Consequences of Amyloid Deposition by Cardiac Magnetic Resonance and Echocardiography and Their Prognostic Roles. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019; 12(5):823-833. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.02.016
 48. Brownrigg J, Lorenzini M, Lumley M, Elliott P. Diagnostic performance of imaging investigations in detecting and differentiating cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2019; 6(5):1041-1051. DOI: 10.1002/ehf2.12511
 49. Dorbala S, Cuddy S, Falk RH. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13(6):1368-1383. DOI: 10.1016/j.jcmg.2019.07.015
 50. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, Leone O, Farsad M, Ciliberti P, Bacchi-Reggiani L, Fallani F, Branzi A, Rapezzi C. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(6):1076-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.05.073
 51. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, Wechalekar AD, Berk JL, Quarta CC, *et al.* Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016; 133(24):2404-12. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
 52. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE, Bybee A, Gilbertson JA, Gillmore JD, Pepys MB, Hawkins PN. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med.* 2002; 346(23):1786-91. DOI: 10.1056/NEJMoa013354.
 53. Nativi-Nicolau J, Maurer MS. Amyloidosis cardiomyopathy: update in the diagnosis and treatment of the most common types. *Curr Opin Cardiol.* 2018; 33(5):571-579. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000547.
 54. Lacomis, J. M. (2023). Cardiac Amyloidosis. StatPearls. Retrieved October 19, 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580521/>