



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2021
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Revisión sistemática sobre los avances
diagnósticos y terapéuticos en amiloidosis
primaria**

**Systematic review of diagnostic and
therapeutic advances in primary amyloidosis**

Alumno:

Rhayssa Hanna Da Silva Amorim
RhayssaHanna.DaSilvaAmorim@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Daniel Coso
Daniel.coso@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Revisión sistemática sobre los avances diagnósticos y terapéuticos en amiloidosis primaria

Systematic review of diagnostic and therapeutic advances in primary amyloidosis

Autores: Da Silva Amorim R

Resumen

Introducción: La amiloidosis es una enfermedad rara, poco frecuente, incurable, en la cual se acumulan aglomeraciones de proteínas anormales depositándose en tejidos y órganos, denominadas depósitos amiloides, alterando así su funcionamiento. La amiloidosis cardíaca está pasando por grandes avances terapéuticos importantes. El desarrollo de nuevas técnicas de Medicina Nuclear y resonancia magnética para el diagnóstico de amiloidosis hizo que la enfermedad terminal sin alternativas terapéuticas pase a ser una patología con nuevas terapias que, potencialmente, pueden cambiar el curso de la enfermedad. **Material y métodos:** El presente estudio es una revisión sistemática. Realizada entre agosto 2020 y julio 2021. **Resultados:** La revisión de la literatura permitió seleccionar 8 artículos. La mayoría de los estudios seleccionados presentan un enfoque relacionado a la amiloidosis cardíaca o bien a amiloidosis con compromiso cardíaco. Se exponen tratamientos novedosos y técnicas diagnósticas basadas en ecografía e imágenes nucleares. **Conclusión:** Gracias al avance tecnológico y a técnicas diagnósticas rentables como las ecografías, sería posible diagnosticar más cantidad de casos de amiloidosis con objeto de alcanzar más diagnósticos tempranos. Con la evidencia científica actual, sería posible encarar tratamientos de forma segura con fármacos como Patisiran, Tafamidis y melfanán a altas dosis en pacientes con amiloidosis cardíaca.

Palabras Clave: Amiloidosis ; Amiloidosis cardíaca ; falla cardíaca ; Diagnóstico diferencial ; Amiloidosis por transtiretina.

Abstract

Background: Amyloidosis is a rare, infrequent, incurable disease in which abnormal protein clumps accumulate and deposit in tissues and organs, called amyloid deposits, thus altering their functioning. Cardiac amyloidosis is undergoing major therapeutic advances. The development of new techniques of Nuclear Medicine and magnetic resonance imaging for the diagnosis of amyloidosis made terminal disease without therapeutic alternatives become a pathology with new therapies that, potentially, can change the course of the disease. **Material and methods:** The present study is a systematic review. Held between August 2020 and July 2021. **Results:** The literature review allowed the selection of 8 articles. Most of the selected studies present an approach related to cardiac amyloidosis or amyloidosis with cardiac involvement. Novel treatments and diagnostic techniques based on ultrasound and nuclear imaging are exposed. **Conclusion:** Thanks to technological advancement and cost-effective diagnostic techniques such as ultrasound, it would be possible to diagnose more cases of amyloidosis in order to achieve more early diagnoses. With the current scientific evidence, it would be possible to safely face treatments with drugs such as Patisiran, Tafamidis and melphaan at high doses in patients with cardiac amyloidosis.

Keywords: Amyloidosis ; Cardiac Amyloidosis ; cardiac failure ; Diagnosis, differential ; Transthyretin Amyloidosis

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad rara, poco frecuente, incurable, en la cual se acumulan aglomeraciones de proteínas anormales (mal plegadas y resistentes a procesos catabólicos del organismo) depositándose en tejidos y órganos, denominadas depósitos amiloides, alterando así su funcionamiento. Entre todas las formas de amiloidosis, la amiloidosis primaria (AL) es la forma más común (71 %), y comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito de una sustancia precursora de la sustancia amiloidea, la cual presenta una población clonal de células plasmáticas que producen una cadena ligera monoclonal de tipo lambda o kappa (1).

Hay una gama de proteínas que pueden formar fibrillas de amiloide, y los tipos de amiloidosis se clasifican según la proteína amiloidogénica, así como según la distribución de estos depósitos como sistémica o localizada. Como ejemplo, en las amiloidosis sistémicas, la proteína amiloidogénica se produce en un sitio alejado de la zona en donde se encuentra los depósitos de amiloide. Por el contrario, en la enfermedad localizada, la proteína amiloidogénica se produce en el sitio del depósito de amiloide (2). Si bien en esta enfermedad puede verse afectado prácticamente cualquier órgano, los más afectados son el riñón (70 a 80 %), en segundo lugar, el corazón (50 a 60 %), el hígado (25 %), el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso y tejidos blandos. (4). La amiloidosis de cadenas ligeras (AL) es el tipo más frecuente de amiloidosis sistémica. En este tipo de amiloidosis, el plasma clonal / células B producen el amiloide, que es una cadena ligera de inmunoglobulina. La presentación clínica depende del tipo y extensión de la afectación de órganos (3). Aunque la amiloidosis AL se considera una enfermedad rara y de difícil reconocimiento debido a su amplia gama de manifestaciones, su incidencia es muy similar a la leucemia mielógena crónica (2).

En algunos casos de amiloidosis (5 % de frecuencia) el corazón puede estar comprometido en forma aislada (4). El amiloide (depósito proteico insoluble que adopta una estructura de "hoja plegada beta" dispuestas en forma antiparalela, que describe la forma de fibras) tiende a depositarse en el miocardio como agregados nodulares con diversas ramificaciones que rodean y aíslan a los miocitos y producen una cardiomiopatía restrictiva. En algunas ocasiones puede invadir las válvulas cardíacas, el endocardio y el pericardio, así mismo afectar el sistema de conducción eléctrico que favorece los trastornos del ritmo, como fibrilación auricular, bloqueo aurículo-ventricular, entre otros (5).

La amiloidosis cardíaca está pasando por grandes avances terapéuticos importantes. El desarrollo de nuevas técnicas de Medicina Nuclear y resonancia magnética para el diagnóstico de la forma transuterina de amiloidosis hizo que la enfermedad terminal sin alternativas terapéuticas pase a ser una patología con nuevas terapias que, potencialmente, pueden cambiar el curso de la

enfermedad. Es por ello que el diagnóstico relativamente temprano adquiere mayor importancia (6).

Muchas enfermedades degenerativas también comparten una relación con la acumulación de fibrillas amiloides, principalmente las relacionadas con la edad, como el Alzheimer, el Parkinson, las enfermedades de Huntington. No se conoce los mecanismos causales significativos en la patogenia, por lo que comprender qué eventos son primarios y sus relaciones es fundamental para el desarrollo de agentes terapéuticos que se dirigen a los mecanismos subyacentes de la enfermedad (7).

La primera causa de demencia en todo el mundo -enfermedad de Alzheimer- está fuertemente relacionada con los acúmulos de amiloides, según varias hipótesis. Se han sugerido y ensayado varias líneas de intervenciones terapéuticas en ensayos clínicos, que van desde compuestos antiagregantes o anticuerpos contra placas amiloides y NFT hasta la inhibición de las proteasas responsables de la generación de A β o la búsqueda de agentes anti-neuroinflamatorios, siempre conservando la preservación de la integridad de las estructuras sinápticas y su función. El problema reside en la identificación de aquellas personas en riesgo de desarrollar EA para iniciar una terapia preventiva antes de la aparición de los síntomas (8).

A pesar de la falta de éxito de los ensayos clínicos destinados a ralentizar el deterioro cognitivo en la EA, un estudio reciente que utilizó un anticuerpo monoclonal (Aducanumab) contra el péptido A β mostró resultados alentadores y provocó un nuevo interés en los fármacos dirigidos a los agregados A β neurotóxicos. Los pacientes con EA que recibieron Aducanumab tuvieron una disminución en el número de placas amiloides observadas por PET y un deterioro cognitivo más lento, lo que sugiere que las intervenciones terapéuticas dirigidas a A β podrían ser beneficiosas (8).

Con respecto a la afección del hígado -otro órgano de gran importancia en esta patología- la hepatomegalia es común y puede ocurrir como resultado de una congestión por infiltración amiloide directamente en el órgano, o por una insuficiencia cardíaca derecha. La hepatomegalia por infiltración de amiloide puede ser masiva y, además, el órgano suele estar indoloro y en la exploración física se encuentra "duro como una piedra" (9).

Hay evidencias recientes que indican que los amiloides comparten propiedades estructurales comunes entre sí. Dado que la función de las proteínas está determinada por la estructura tridimensional, el hecho de que los amiloides compartan estructuras genéricas implica que también pueden compartir una función patológica común, como por ejemplo, la capacidad que tienen de permeabilizar las membranas celulares y las bicapas lipídicas, lo que indica que esto puede representar el mecanismo tóxico primario de patogenia amiloide que comparten la gran mayoría de las enfermedades degenerativas (7).

Otro punto clave de todos los tipos de amiloidosis es el plegamiento anormal de una proteína que normalmente es soluble. En la amiloidosis AL, el plegamiento anormal es el resultado de un evento proteolítico que hace con que las

proteínas sean propensas a la auto-agregación, causando daño celular directo a través de su proteotoxicidad, distorsión a la arquitectura tisular y, finalmente, conducen al deterioro de órganos (3).

El factor más crucial para el diagnóstico de amiloidosis es la sospecha de enfermedad. La naturaleza heterogénea de la presentación clínica del paciente y los síntomas vagos conducen a retrasos en el diagnóstico, de modo que, dificulta el inicio de los tratamientos en pacientes con amiloidosis temprana, factor asociado a la alta mortalidad relacionada a la disfunción terminal de los órganos diana (3).

La visualización directa de los depósitos de amiloide es obligatoria. Hoy si sabe que, para la detección de fibrillas de amiloide, se requiere una biopsia, y posteriormente el uso de rojo Congo, la tinción más común para detectar amiloide (3) ya que tiene una alta sensibilidad y especificidad para diferenciar el amiloide de otros depósitos de proteínas y, por lo tanto, sigue siendo el tinte estándar de oro (11). El sitio de la biopsia puede ser un tejido periférico, como por ejemplo glándula salival, aspirado de grasa abdominal, o un órgano afectado (riñón, hígado, corazón, estómago, etc.) (3). Las biopsias de los órganos afectados, como el corazón o el riñón, tienen un mayor rendimiento que las de órganos más accesibles, pero no afectados, como la grasa abdominal subcutánea (11).

El presente estudio se justifica por la importancia de los avances de la medicina con respeto a las diferentes formas de afectación de la enfermedad Amiloidosis, todavía sin patogenia concreta, y por tratarse de una enfermedad incurable. Se pretende que el conocimiento reunido en este estudio sirva de apoyo no solamente teórico, pero también práctico con el objetivo ideal para combatir esta enfermedad y generar interés en la búsqueda por más informaciones.

Es importante la revisión sistemática del tema debido a la evolución y los cambios del tratamiento, técnica y actualizaciones publicadas por estudios científicos producidos por expertos del tema.

En vista de los objetivos buscados, a los resultados que se obtendrán y el gran potencial terapéutico de los fármacos testados, como ejemplo el uso de anticuerpo monoclonal (Aducanumab), creemos que este estudio se sumará de manera segura al arsenal terapéutico de la Amiloidosis primaria.

Si bien los órganos que se ven afectados con mayor frecuencia son los riñones y el corazón (2), muchos pacientes con amiloidosis sistémica están infradiagnosticados, lo que dificulta el diagnóstico temprano y el asesoramiento preciso sobre el pronóstico (12).

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis, por lo general, no son específicas y deben considerarse en pacientes con síndrome nefrótico con empeoramiento progresivo de la función renal, proteinuria inexplicada, hepatomegalia, y miocardiopatía (2).

La utilización de técnicas de imágenes para la evaluación del grado de deposición de amiloide puede ayudar a

pronosticar, formulando opciones terapéuticas que ayuda en el tratamiento. En la actualidad, el examen físico y las biopsias de tejidos son los métodos más utilizados para determinar la afectación de órganos y posteriormente adecuar la derivación que tienen como objetivo, potencializar el mejor resultado para estos pacientes.

En este estudio se intentarán conocer los avances diagnósticos y terapéuticos para amiloidosis primaria.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión sistemática. Realizada entre agosto 2020 y julio 2021.

Para la búsqueda bibliográfica se utilizó la base de datos PubMed, donde se aplicaron filtros "full text", "meta-analysis", "clinical trial", "systematic review", "randomized controlled trial" y solo se incluyeron estudios posteriores al año 2010. También se aplicó el operador booleano "AND" para los siguientes términos MESH: "Amyloidosis", "Diagnosis", "Therapeutic". El total de artículos encontrados para su revisión fue de 66. Las citaciones fueron realizadas a través del gestor de citas bibliográficas "Mendeley" en formato Vancouver.

Criterios de inclusión

Estudios prospectivos y retrospectivos.

Con fecha de publicación a partir del 01/01/2010.

Artículos publicados en idioma inglés, español o portugués.

Criterios de exclusión

Investigaciones no humanas (animales o invitro).

Estudios realizados con poblaciones pediátricas.

Estudios afectados por conflictos de interés.

RESULTADOS

La ardua revisión de la literatura permitió seleccionar 8 artículos que fueron analizados y cuyas características principales expuestas en la **Tabla 1** del anexo. Esta tabla incluye el título, autores, año de publicación, objetivos, resultados y conclusión principal.

La mayoría de los estudios seleccionados presentan un enfoque relacionado a la amiloidosis cardíaca o bien a amiloidosis con compromiso cardíaco.

Dos de los artículos seleccionados (13, 18) apoyaron el uso de Tafamidis como tratamiento de la variante de cardiopatía amiloide por transtiretina.

Uno de los estudios (12) concluyó que todas las formas de amiloidosis están infradiagnosticadas y que el diagnóstico debe ser considerado siempre en pacientes con trastornos multisistémicos, mientras que otro estudio (16) demostró que el diagnóstico temprano está ligado a un mejor pronóstico, siendo las técnicas ecográficas y las imágenes nucleares muy importantes para este rol diagnóstico. La PET amiloide fue analizada en este estudio (17).

Otros dos estudios (14, 15) demostraron la eficacia del Patisiran como tratamiento de la amiloidosis por transtiretina hereditaria, mejorando manifestaciones clínicas y la posterior calidad de vida del paciente.

Por último un estudio de cohorte (19) concluyó que altas dosis de melfanán combinado con trasplantes de células madre en pacientes con amiloidosis y compromiso cardíaco resulta seguro y eficaz.

DISCUSIÓN

Este trabajo tuvo como fin actualizar con el conocimiento más reciente respecto al diagnóstico y al abordaje terapéutico de la amiloidosis. Quedó demostrada la importancia de un diagnóstico temprano para un mejor pronóstico y también la necesidad de resolver casos de amiloidosis que no son diagnosticados.

Gracias al avance tecnológico y a técnicas diagnósticas rentables como las ecografías, sería posible diagnosticar más cantidad de casos de amiloidosis con objeto de alcanzar más diagnósticos tempranos.

Gracias a la evidencia científica actual, sería posible encarar tratamientos de forma segura con fármacos como Patisiran, Tafamidis y de melfanán a altas dosis en pacientes con amiloidosis cardíaca.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- González de la Calle V, García-Sanz R, Mateos MV. Amiloidosis primaria. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2016;147(3):121–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.02.018>
- Sancharawala V. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(6):1331–41.
- Fotiou D, Dimopoulos MA, Kastritis E. Systemic AL Amyloidosis: Current Approaches to Diagnosis and Management. *HemaSphere*. 2020;4(4):e454.
- Cibeira T, Bladé J. Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Haematologica* [Internet]. 2017;96(4):13–8. Available from: http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/comunicaciones_cientificas/2011/Amiloidosis-primaria-diagnostico-pronostico-tratamiento.pdf
- Fikrle M, Palecek T, Kuchynka P, Nemecek E, Bauerova L, Straub J, et al. Cardiac amyloidosis: A comprehensive review. *Cor Vasa*. 2013;55(1):60–75.
- Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart*. 2012;98(19):1442–8.
- Glabe CG. Common mechanisms of amyloid oligomer pathogenesis in degenerative disease. *Neurobiol Aging*. 2006;27(4):570–5.
- Guix FX, Dotti CG. Could blocking the formation of amyloid channels rescue Alzheimer's phenotype? *EMBO Mol Med*. 2018;10(1):7–9.
- Park MA, Mueller PS, Kyle RA, Larson DR, Plevak MF, Gertz MA. Primary (AL) hepatic amyloidosis: Clinical features and natural history in 98 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):291–8.
- Beltrán O. Jordan and the Refugee Crisis: Missteps and Missed Opportunities. *Asoc Colomb Gastroenterol Endosc Dig Coloproctología y Hepatol* [Internet]. 2005;(1):60–9. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v20n1/v20n1a09.pdf%0Ahttps://intpolicydigest.org/2016/03/29/jordan-and-the-refugee-crisis-missteps-and-missed-opportunities/>
- Amyloidosis: A review for the hospitalist. Learn about types of amyloidosis, diagnosis, prognosis, and treatment. Maria Diab, MD, ACP Resident/Fellow Member, and Nashat Imran, MBBS, ACP Member. *ACP Hospitalist* DECEMBER 2015.
- Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020 Jul 7;324(1):79–89. doi: 10.1001/jama.2020.5493. PMID: 32633805.
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007–1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30145929.
- Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tournev I, Schmidt HH, Coelho T, Berk JL, Lin KP, Vita G, Attarian S, Planté-Bordeneuve V, Mezei MM, Campistol JM, Buades J, Brannagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sekijima Y, Hawkins PN, Solomon SD, Polydefkis M, Dyck PJ, Gandhi PJ, Goyal S, Chen J, Strahs AL, Nochur SV, Sweetser MT, Garg PP, Vaishnav AK, Gollob JA, Suhr OB. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153. PMID: 29972753.
- Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González-Duarte A, Maurer MS, Merlini G, Damy T, Slama MS, Brannagan TH 3rd, Dispenzieri A, Berk JL, Shah AM, Garg P, Vaishnav A, Karsten V, Chen J, Gollob J, Vest J, Suhr O. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019 Jan 22;139(4):431–443. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831. PMID: 30586695.
- Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, Rigopoulos A, Bakogiannis C, Noutsias M, Vassilikos V. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc*

Disord. 2018 Dec 4;18(1):221. doi: 10.1186/s12872-018-0952-8. PMID: 30509186; PMCID: PMC6278059.

17. Kim SH, Kim YS, Kim SJ. Diagnostic performance of PET for detection of cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiol.* 2020 Dec;76(6):618-625. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.07.003. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32682627.

18. Marques N, Azevedo O, Almeida AR, Bento D, Cruz I, Correia E, Lourenço C, Lopes LR. Specific Therapy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Systematic Literature Review and Evidence-Based Recommendations. *J Am Heart Assoc.* 2020 Oct 20;9(19):e016614. doi: 10.1161/JAHA.120.016614. Epub 2020 Sep 24. PMID: 32969287; PMCID: PMC7792401.

19. Girnius S, Seldin DC, Meier-Ewert HK, Sloan JM, Quillen K, Ruberg FL, Berk JL, Doros G, Sanchorawala V. Safety and efficacy of high-dose melphalan and auto-SCT in patients with AL amyloidosis and cardiac involvement. *Bone Marrow Transplant.* 2014 Mar;49(3):434-9. doi: 10.1038/bmt.2013.192. Epub 2013 Dec 9. PMID: 24317129.

ANEXO

Tabla 1 con los artículos seleccionados en esta revisión.

Referencia bibliográfica	Título	Autores	Año	Objetivos	Resultados	Conclusión
12	Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review.	Maria A Gertz, Angela Dispenzieri	2020	Brindar recomendaciones que podrían permitir diagnosticar esta enfermedad y permitir tanto una estadificación precisa como un asesoramiento sobre el pronóstico.	De los 81 artículos incluidos en esta revisión, 12 eran ensayos clínicos randomizados que incluyeron 3074 pacientes, la incidencia de AL fue de 12 casos por millón de personas por año con una prevalencia estimada entre 30mil y 45mil casos. La incidencia de la variante ATTR fue estimada en 0,3 casos por millón de personas por año con una prevalencia estimada de 5,2 casos por millón.	Todas las formas de amiloidosis están infradiagnosticadas. Todas las formas tienen terapéuticas aprobadas que han demostrado mejorar tanto la supervivencia como la discapacidad y la calidad de vida. El diagnóstico debe ser considerado en pacientes que tienen trastornos multisistémicos involucrando corazón, riñón, hígado o sistema nervioso.
13	Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy	Mauro MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Wadlington-Cruiz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Bardorf AI	2018	Estudiar la efectividad de "Tafamidis" para el tratamiento de miocardiopatía amiloidea por transtiretina	La mortalidad por todas las causas y las tasas de hospitalizaciones con enfermedades cardiovasculares fueron más bajas entre los 264 pacientes que recibieron tafamidis por sobre los 177 que recibieron placebo. Tafamidis se asoció con una menor mortalidad por todas las causas. La incidencia y los tipos de eventos adversos fueron similares en ambos grupos.	En pacientes con miocardiopatía amiloidea por transtiretina, tafamidis se asoció a reducciones en la mortalidad por todas las causas. Redujo la disminución de la capacidad funcional y la calidad de vida en comparación con el placebo.
14	Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis	Adams D, González-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, Tourme J, Schmidt HH, Coelho T, Berk J, Lin KP, Wix G, Adnan S, Planck-Bontruwe V, Meier MM, Campbell JM, Sadoski J, Bramagan TH 3rd, Kim BJ, Oh J, Parman Y, Sakuma Y	2018	Evaluar la eficacia y seguridad del Patisiran, a través de un ensayo clínico randomizado, en pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina con polineuropatía.	Del total de 225 pacientes randomizados (148 del grupo patisiran y 77 del grupo placebo), la media (± DE) mNIS + 7 al inicio fue 80,9 ± 41,5 en el grupo de patisiran y 74,6 ± 37,0 en el grupo de placebo; la media de mínimos cuadrados (± SE) el cambio desde el valor inicial fue -6,0 ± 1,7 frente a 28,0 ± 2,6 (diferencia, -34,0 puntos; P < 0,001) a los 18 meses. Patisiran también mostró un efecto sobre la velocidad de la marcha y modificó IMC.	En este ensayo, el patisiran mejoró múltiples manifestaciones clínicas de la amiloidosis hereditaria por transtiretina. Mejoró también la calidad de vida de los pacientes.
15	Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis	Solomon SD, Adams D, Kristen AV, Grogan M, González-Duarte A, Mauro MS, Merlini G, Damy T, Sivana MS, Bramagan TH 3rd, Dispenzieri A, Berk J, Shah AJM, Gang P, Valanthan A, Karsten V, Chen J, Golob J, Veit J, Soto O	2018	Estudiar los efectos del "Patisiran" en los parámetros cardíacos de pacientes con amiloidosis por transtiretina hereditaria	Entre los 126 pacientes cardíacos, el patisiran redujo el grosor medio de la pared del ventrículo izquierdo, el grosor de la pared del tabique interventricular y la pared posterior en comparación al placebo. El patisiran también dio lugar a un aumento del volumen telediastólico con disminución de la tensión longitudinal global y un aumento del gasto cardíaco en comparación con placebo al mes 18. Se observaron también efectos sobre la prohormona N-terminal, péptido natriurético cerebral.	Patisiran disminuyó el grosor medio de la pared del ventrículo izquierdo, la deformación longitudinal global y la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral. También redujo los resultados cardíacos adversos en comparación al placebo en el mes 18. Los resultados sugieren que patisiran puede detener o revertir la progresión de las manifestaciones cardíacas de la amiloidosis hATTR.
16	Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers	Kyrkou P, Mouselimis D, Tzeoukoulas A, Pappasopoulos C, Sakogloumis C, Noutsos M, Vassilikos V	2018	Conocer los métodos utilizados para diagnosticar la amiloidosis cardíaca cumpliendo las pautas PRISMA.	Se incluyeron 17 artículos en la revisión sistemática. Demostrándose que las técnicas de imágenes son indispensables para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca. Las nuevas técnicas ecográficas cuentan con una alta sensibilidad y especificidad para la enfermedad. Las imágenes nucleares han demostrado repetidamente su valor en el procedimiento diagnóstico.	La afectación cardíaca confiere morbilidad y mortalidad significativas en todos los tipos de amiloidosis. El diagnóstico temprano está ligado a un mejor pronóstico, estas modalidades de diagnóstico altamente sensibles y específicas logran reducir el tiempo hasta el diagnóstico y también resultan más rentables.
17	Diagnostic performance of PET for detection of cardiac amyloidosis: A systematic review and meta-analysis	Kim SH, Kim YS, Kim SJ	2020	Realizar un meta-análisis de los datos publicados para comparar el rendimiento diagnóstico del F-18 NaF y PET amiloide para la detección de Amiloidosis cardíaca a fin de proporcionar más información en el tratamiento de la Amiloidosis cardíaca.	En 13 estudios, la sensibilidad combinada de la PET amiloide fue de 0,97 y la especificidad combinada fue de 0,98. La sensibilidad de la PET con F-18 NaF fue de 0,63 y la especificidad fue de 1,00. La sensibilidad de la PET combinada con amiloide y F-18 NaF fue de 0,88 y la especificidad combinada fue de 0,98.	La PET amiloide tiene una alta sensibilidad y especificidad para la detección de amiloide cardíaca (AC). Sin embargo, la PET con F-18 NaF mostró una sensibilidad relativamente baja con una alta especificidad. La literatura sobre el uso de estas técnicas diagnósticas para la AC es aún limitada. Son necesarios más estudios multicéntricos para corroborar la precisión diagnóstica de la PET con amiloide y F-18 NaF para la detección de AC.
18	Specific Therapy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis: A Systematic Literature Review and Evidence-Based Recommendations	Marques N, Azevedo O, Almeida AR, Bento D, Cruz I, Correia E, Lourenço C, Lopes LR	2020	El objetivo de la revisión sistemática fue identificar y sintetizar la evidencia disponible sobre terapias específicas para la transtiretina CA y, en base a esto, proporcionar recomendaciones basadas en evidencia para el uso de estas terapias.	34 publicaciones fueron seleccionadas. "Tafamidis" mostró mejoras significativas en todas las causas de mortalidad y en hospitalizaciones cardiovasculares, redujo también resultados de pruebas cardíacas. Patisiran mostró resultados prometedores en pacientes con CA por transtiretina.	La revisión sistemática de la literatura apoya el uso del tafamidis para el tratamiento de la variante de cardiopatía amiloide por transtiretina. Nuevas terapéuticas, incluyendo silenciadores de genes transtiretina están bajo investigación.
19	Safety and efficacy of high-dose melphalan and auto-SCT in patients with AL amyloidosis and cardiac involvement	Gimius S, Seldin DC, Meyer-Erdt HK, Sloan JW, Quillen K, Ryberg FL, Berk J, Doros G, Sanchez-Rovaisa V	2013	El objetivo de este estudio de cohorte, retrospectivo, evaluó la supervivencia y las respuestas cardíacas a dosis altas de melfalán y auto-SCT en pacientes con amiloidosis AL y compromiso cardíaco, estratificados por biomarcadores cardíacos y péptido natriurético cerebral	47 pacientes se sometieron. La mortalidad relacionado con el tratamiento fue del 4% para todos los pacientes y 8% para los pacientes con enfermedad en estadio III. La supervivencia a los tres años fue del 88% y la SSC fue del 47%, sin diferencias por etapa. Se logró una respuesta cardíaca en el 53% de los pacientes.	Concluyeron que con una selección adecuada de pacientes y un enfoque de tratamiento adaptado al riesgo, la HDM/SCT (High-dose-melphalan/stem-cell-transplantation) es segura y eficaz en pacientes con amiloidosis AL y compromiso cardíaco.