

## Editorial

## Nuevos desafíos en el abordaje de pacientes con amiloidosis cardiaca por transtirretina. Más allá de la anticoagulación oral



## New challenges in the management of patients with transthyretin cardiac amyloidosis: beyond oral anticoagulation

Fernando de Frutos<sup>a,b,c</sup> y Esther Gonzalez-Lopez<sup>a,b,c,\*</sup><sup>a</sup> Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, IDIPHISA, Majadahonda, Madrid, España<sup>b</sup> Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

Historia del artículo:

On-line el 4 de enero de 2023

La amiloidosis cardiaca (AC) es una enfermedad infiltrativa caracterizada por el depósito extracelular de material rojo Congo<sup>1</sup>. De las 2 formas principales de AC, el diagnóstico de pacientes con AC por transtirretina (ACTTR) se ha incrementado en los últimos años gracias a la irrupción de técnicas de imagen junto con la posibilidad de establecer el diagnóstico de forma no invasiva, que evita la necesidad de biopsia en la mayoría de los casos. Los datos disponibles actualmente, una prevalencia del 13% en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada o el 16% de las estenosis aórticas (EAO) en pacientes mayores<sup>1</sup>, han catapultado a la ACTTR al primer puesto de las formas de AC en el momento actual y las estimaciones apuntan a un incremento aún mayor en los próximos años, dada la epidemiología de la enfermedad y el envejecimiento poblacional<sup>2</sup>.

Afortunadamente, el horizonte de los pacientes con ACTTR está cambiando<sup>3,4</sup>. Hasta hace poco, el diagnóstico de estos pacientes se retrasaba significativamente, y se identificaban estos casos ya en estadios avanzados. Junto con la ausencia de tratamiento específico, esto condicionaba un pronóstico sombrío<sup>5,6</sup>. Actualmente se diagnostica antes a los pacientes y la aparición de tratamientos específicos de la enfermedad que modifiquen su historia natural prenuncia un aumento de la supervivencia<sup>3</sup>. Esta nueva situación ofrece esperanza a los pacientes y sus familias, al mismo tiempo que somete a los clínicos a desafíos crecientes.

A pesar de que en la mayoría de los pacientes la ACTTR se manifiesta principalmente como insuficiencia cardiaca<sup>1</sup>, el abordaje de los trastornos de conducción y las arritmias auriculares como la fibrilación auricular (FA) es un aspecto relevante del cuidado de estos pacientes. En particular, la prevalencia de la FA es muy elevada en la forma de ACTTR no hereditaria (previamente conocida como forma senil), que se halla hasta en el 52,5% de los pacientes en la primera evaluación<sup>7</sup>.

Se ha descrito que los eventos embólicos son una complicación frecuente en los pacientes con ACTTR y FA que afecta hasta al 16% de los pacientes<sup>7</sup>. Es más, parece que incluso los pacientes con ACTTR sin FA presentan un riesgo embólico aumentado<sup>7</sup>.

En cuanto a la prevención tromboembólica, aún quedan múltiples preguntas por resolver. Los datos sobre prevalencia e incidencia de eventos embólicos en ACTTR son escasos. Además, hasta hace poco los datos procedían de series combinadas con pacientes con AC primaria o AL. Por otro lado, el rendimiento de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc en la predicción de eventos embólicos en ACTTR con o sin FA es desconocido, por lo que no se debe utilizar para la evaluación del riesgo tromboembólico en esta población<sup>3,7</sup>. Además, los pacientes con AC son conocidos por una tendencia a las hemorragias debida a la fragilidad de las paredes de los vasos secundaria al depósito de amiloide. Sin embargo, tampoco la estimación de riesgo hemorrágico está validada en la ACTTR<sup>8</sup>. Datos recientes apuntan a una alta incidencia de hemorragias mayores con consecuencias clínicas en pacientes ACTTR, de modo similar entre pacientes anticoagulados y sin anticoagular, lo que subraya la dificultad de evaluar el balance riesgo-beneficio en esta entidad<sup>7</sup>. Por último, los nuevos anticoagulantes orales parecen ser tan seguros como el empleo de antagonistas de la vitamina K y no se han encontrado diferencias en la tasa de embolias entre ambas estrategias, aunque en los pacientes con INR lábil se asoció una mayor tasa de embolias<sup>7,9</sup>.

Hasta hace poco, se denegaban los procedimientos invasivos o las nuevas técnicas a pacientes con AC por el mal entendido pronóstico que confería la enfermedad miocárdica. Sin embargo, con los nuevos tratamientos específicos disponibles para la ACTTR y otros en el horizonte, es necesario conocer los resultados de otras opciones terapéuticas más allá del tratamiento de soporte clásico.

En el artículo de Amat-Santos et al. recientemente publicado en *Revista Española de Cardiología* se presentan los resultados clínicos y de seguridad del cierre de orejuela en pacientes con ACTTR<sup>10</sup>. Con este objetivo, se analizaron datos de un estudio multicéntrico y retrospectivo que incluyó a 1.159 pacientes procedentes de 11 centros nacionales y se compararon los resultados de 40 pacientes con diagnóstico definitivo de ACTTR frente al resto

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.07.011>

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [esthgonzalez@hotmail.com](mailto:esthgonzalez@hotmail.com) (E. Gonzalez-Lopez).[@esthglez](https://twitter.com/esthglez)<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.07.011>

0300-8932/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

de la cohorte (grupo de control). La proporción de pacientes con ACTTR se incrementó a partir de 2015, lo que posiblemente refleje el crecimiento de diagnósticos a raíz de la irrupción de las técnicas de medicina nuclear. Entre los pacientes con ACTTR, la principal indicación para el cierre de la orejuela fue la hemorragia sistémica previa (77,5%), seguida de la embolia/ictus a pesar de anticoagulación oral (12,5%) y el alto riesgo hemorrágico (10%), de manera análoga al resto de pacientes. Según los autores, tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al tipo de dispositivo empleado y los resultados obtenidos.

Hasta en el 7,5% de los casos de ACTTR de la presente cohorte, se detectó un trombo en la orejuela antes de iniciar el procedimiento, a diferencia del 2,9% del grupo de control, en línea con estudios previos como el de la Clínica Mayo, en el que se documentó una alta proporción de trombos en la orejuela de pacientes con AC detectados mediante ecocardiograma transesofágico antes de una cardioversión eléctrica<sup>11</sup>.

Los autores muestran cómo en la ACTTR el procedimiento fue exitoso en todos los casos a pesar de tratarse de pacientes mayores, con más comorbilidades y mayores riesgos hemorrágico y trombótico<sup>10</sup>. No sin sorpresa, los pacientes con ACTTR presentaban de manera significativa una mayor tasa de accidente isquémico transitorio previo al procedimiento y más eventos hemorrágicos mayores que el grupo de control. Indudablemente, todas estas características reflejan una población más vulnerable; a pesar de ello, la tasa de complicaciones agudas periprocedimiento fue muy baja (el 5% durante el ingreso) y comparable a la del grupo de control, sin mortalidad hospitalaria.

En cuanto a los resultados del seguimiento a largo plazo, el ictus isquémico y hemorrágico fue más frecuente en los pacientes con ACTTR (el 2,5 frente al 5% y el 0,8 frente al 2,5% respectivamente), aunque sin diferencias significativas, probablemente por ausencia de potencia estadística. Una vez combinados los eventos, las diferencias en cuanto a la tasa de eventos a 2 años sí se hizo evidente (el 3,5 frente al 10,8%;  $p = 0,048$ ). En cuanto al largo plazo, la mortalidad a 5 años fue significativamente superior entre los pacientes con ACTTR, pero según los autores no estaba relacionada con eventos hemorrágicos o embólicos (el 40 frente al 19,2%;  $p = 0,001$ ).

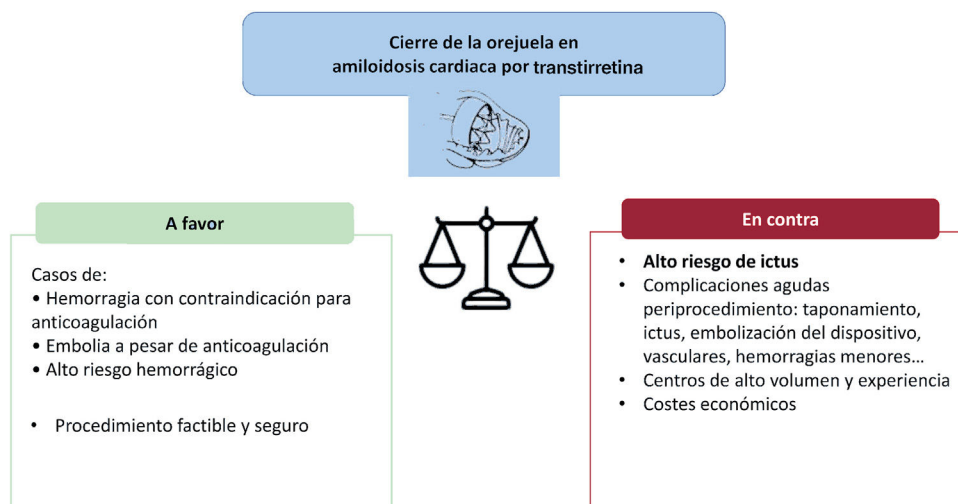
Actualmente la indicación de cierre de la orejuela en pacientes con FA continúa siendo controvertida. La guía vigente establece que la indicación de cierre de la orejuela puede considerarse para la prevención de ictus en pacientes con FA y contraindicación para la anticoagulación a largo plazo (recomendación IIb B)<sup>12</sup>. Sin

embargo, el cierre de la orejuela también se puede considerar para pacientes con alto riesgo hemorrágico, dado que se ha demostrado no inferior a los nuevos anticoagulantes orales en estudios recientes<sup>13,14</sup>. Esta estrategia parece también razonable para pacientes con eventos embólicos a pesar de una adecuada anticoagulación, aunque falta evidencia<sup>14</sup>.

Los resultados del estudio de Amat-Santos et al.<sup>10</sup> son de gran interés por su novedad, considerando que en la literatura no existe evidencia sobre la seguridad y los resultados del cierre de la orejuela en pacientes con ACTTR. Además, el estudio cuenta entre sus fortalezas con un diseño multicéntrico. Sin embargo, está limitado por su naturaleza retrospectiva y observacional y por el número de pacientes con ACTTR incluidos, lo que condiciona una escasa potencia estadística para obtener conclusiones más sólidas. Además, no se excluyó sistemáticamente la presencia de ACTTR en el grupo de control. Por otra parte, una mayoría de pacientes con ACTTR se encontraban en un estadio inicial de la enfermedad (estadio I del *National Amyloidosis Centre*), lo que podría impedir la extrapolación de los resultados y cuestionar la inutilidad del procedimiento en todos los pacientes con ACTTR. Además, un 22,5% de los pacientes con ACTTR carecían de estudio genético, con escasa representación de las formas hereditarias en esta cohorte, por lo que el análisis conjunto de ambas formas podría constituir un factor de confusión al tratarse de 2 enfermedades distintas.

En resumen, los datos mostrados ofrecen evidencia sobre la seguridad y la factibilidad del cierre de la orejuela en pacientes con ACTTR asumiendo una baja tasa de complicaciones no letales, pero con una significativa tasa de ictus combinada a 2 años, > 10%. Según el riesgo hemorrágico y las comorbilidades, el cierre de la orejuela de los pacientes con ACTTR puede ser una alternativa en casos seleccionados con contraindicación para la anticoagulación o con trombos auriculares a pesar de esta, tras valorar otras opciones (cambio de anticoagulante, el aumento del umbral de INR o adición de un antiagregante plaquetario en caso de persistencia de trombos auriculares) y una concienzuda evaluación sopesando riesgos y beneficios (figura 1). El alto riesgo de ictus tras el procedimiento evidenciado en esta cohorte se debe tener bien en cuenta y las complicaciones asociadas con el procedimiento no deben subestimarse. A la larga, los inhibidores del factor XIa, que al parecer representan un menor riesgo de hemorragia, también podrían inclinar la balanza hacia la anticoagulación oral<sup>15</sup>.

Los tiempos que se avencinan en el cuidado crónico de pacientes con ACTTR constituyen un reto clínico en esta población con necesidades médicas especiales y déficit de evidencia científica.



**Figura 1.** Balance riesgo-beneficio del cierre de la orejuela en pacientes con amiloidosis cardíaca por transtirretina.

Serán necesarios más estudios, prospectivos y de mayor tamaño, para arrojar luz a este desafiante pero atractivo camino.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo se ha realizado en parte gracias a ayudas del Instituto de Salud Carlos III (JR18/00038, PI18/0765 y CM20/00101).

## CONFLICTO DE INTERESES

E. Gonzalez-Lopez ha participado como ponente en actividades organizadas por Pfizer, Alnylam y Eidos y ha recibido honorarios de consultoría de Pfizer, Proclara y Akcea. F. de Frutos declara honorarios de ponencias de Pfizer. E. Gonzalez-Lopez y F. de Frutos declaran que Pfizer, Alnylam y Eidos han financiado proyectos formativos y de investigación en su institución.

## BIBLIOGRAFÍA

- González-López E, López-Sainz Á, García-Pavía P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:991–1004.
- López-Sainz Á, Hernández-Hernández A, González-Lopez E, et al. Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74:149–158.
- García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, 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;42:1554–1568.
- García-Pavía P, Domínguez F, González-Lopez E. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Med Clin (Barc).* 2021;156:126–134.
- Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural History of Wild-type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1014–1020.
- Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2018;39:2799–2806.
- Vilches S, Fontana M, González-Lopez E, et al. Systemic embolism in amyloid transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:1387–1396.
- Nicol M, Siguret V, Vergaro G, et al. Thromboembolism and bleeding in systemic amyloidosis: a review. *ESC Heart Fail.* 2022;9:11–20.
- Martínez-Naharro A, González-Lopez E, Corovic A, et al. High Prevalence of Intracardiac Thrombi in Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:1733–1734.
- Amat-Santos IJ, Delgado-Arana JR, Cruz-González I, et al. Cardiac amyloidosis and left atrial appendage closure. The CAMYLAAC Study. *Rev Esp Cardiol.* 2022. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2022.08.001>.
- El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults with Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73:589–597.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021;42:373–498.
- Osmancik P, Herman D, Neuzil P, et al. 4-year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure Versus Nonwarfarin Oral Anticoagulation for Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79:1–14.
- Glikson M, Wolff R, Hindricks G, et al. EHRA/EAPCI expert consensus statement on catheter-based left atrial appendage occlusion – an update. *Europace.* 2020;22:184–184.
- Heitmeier S, Visser M, Tersteegen A, et al. Pharmacological profile of asundexian, a novel, orally bioavailable inhibitor of factor XIa. *J Thromb Haemost.* 2022;20:1400–1411.