

## Artículo original

# Valvulopatías significativas en amiloidosis por transtiretina *wild-type*: prevalencia e impacto en la sobrevida

Santiago Decotto<sup>1,a</sup>, Pilar Domenech<sup>1,a</sup>, Pedro Touzas<sup>1,b</sup>, María Adela Aguirre<sup>1,2,c</sup>, Elsa Nucifora<sup>1,3,d</sup>,  
María Lourdes Posadas-Martínez<sup>1,2,4,b</sup>, Rocío Blanco<sup>1,a</sup>, Mariano Falconi<sup>1,a</sup>, Rodolfo Pizarro<sup>1,a</sup>,  
Diego Pérez de Arenaza<sup>1,a</sup>

Recibido: 27 de julio de 2025.  
Aceptado: 12 de septiembre de 2025.  
En línea: 20 de septiembre de 2025

### Filiación de los autores

- <sup>1</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
  - <sup>2</sup> Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
  - <sup>3</sup> Servicio de Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
  - <sup>4</sup> Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
- <sup>a</sup> Médico cardiólogo.  
<sup>b</sup> Médico.  
<sup>c</sup> Médico clínico.  
<sup>d</sup> Médico hematólogo.

### Correspondencia

Santiago Decotto. Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. Perón 4190. CP: C1199ABB.

### Correo

santiago.decotto@hospitalitaliano.org.ar.

### Fuente de financiamiento

Autofinanciado.

### Citar como

Decotto S, Domenech P, Touzas P, Aguirre MA, Nucifora E, Posadas-Martínez ML, et al. Valvulopatías significativas en amiloidosis por transtiretina *wild-type*: prevalencia e impacto en la sobrevida. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc. 2025;6(3):112-119. doi: 10.47487/apcyccv.v6i3.524.



Esta obra tiene una licencia de Creative Commons Atribución 4.0 Internacional

## RESUMEN

**Objetivo.** Existen pocos datos sobre la prevalencia de valvulopatías significativas en pacientes con amiloidosis cardíaca por transtiretina *wild type* (ATTRwt). El objetivo de este estudio fue describir la prevalencia de estenosis aórtica (EA), insuficiencia mitral (IM) e insuficiencia tricuspídea (IT) en esta población y, de forma secundaria, evaluar su impacto en la sobrevida. **Materiales y métodos.** Estudio de cohorte retrospectivo, unicéntrico, que incluyó pacientes con diagnóstico de ATTRwt entre 2011 y 2024. Se calculó la prevalencia de cada valvulopatía significativa y se elaboraron curvas de Kaplan-Meier para estimar la incidencia de muerte por cualquier causa a dos años de seguimiento, estratificada por la presencia o ausencia de cada una de las valvulopatías. Finalmente, se realizó un análisis multivariado de Cox para evaluar su relación con la sobrevida. **Resultados.** Se incluyeron 154 pacientes; la edad media fue de 81 ( $\pm 7$ ) años y el 85% ( $n=131$ ) fueron hombres. La IT significativa fue la valvulopatía más prevalente (27%,  $n=41$ ), seguida por la IM (20%,  $n=30$ ) y la EA (13%,  $n=20$ ). Los pacientes con IT significativa presentaron una mayor incidencia de mortalidad por cualquier causa comparados con los pacientes sin IT significativa (41% vs. 16%, Log-Rank  $p=0,0007$ ), y no se observaron diferencias entre los pacientes con y sin EA e IM significativas. En los modelos multivariados, la IT significativa se asoció con mayor mortalidad independientemente de la edad, de la presencia de otras valvulopatías y de los niveles de NT-proBNP. **Conclusiones.** La IT significativa fue la valvulopatía más prevalente en pacientes con ATTRwt y se asoció a una menor sobrevida en esta población.

**Palabras clave:** Amiloidosis; Transtiretina; Enfermedades de las Válvulas Cardíacas; Insuficiencia de la Válvula Tricúspide (Fuente: DeCS-BIREME).

## ABSTRACT

# Significant valvular heart disease in wild-type transthyretin amyloidosis: prevalence and impact on survival

**Objective.** There are limited data on the prevalence and prognostic impact of significant valvular heart disease in patients with wild-type transthyretin cardiac amyloidosis (ATTRwt). The aim of this study was to describe the prevalence of aortic stenosis (AS), mitral regurgitation (MR), and tricuspid regurgitation (TR) in this population and, secondarily, to evaluate their impact on survival. **Methods.** This was a retrospective, single-center cohort study including patients diagnosed with ATTRwt between 2011 and 2024. We calculated the prevalence of each significant valvular heart disease, and Kaplan-Meier survival curves were generated to estimate two-year all-cause mortality, stratified according to the presence or absence of each significant valvular disease. Finally, a multivariable Cox regression was performed to assess their association with survival. **Results.** We included 154 patients, with a mean age of 81 ( $\pm 7$ ) years; 85% ( $n=131$ ) were male. Significant TR was the most prevalent valvular disease (27%,  $n=41$ ), followed by significant MR (20%,  $n=30$ ) and AS (13%,  $n=20$ ). Patients with significant TR had a higher incidence of all-cause mortality compared to those without significant TR (41% vs. 16%, log-rank test,  $p=0.0007$ ), whereas no differences were observed between patients with and without significant AS or MR. In multivariable Cox models, significant TR was independently associated with higher mortality, regardless of age, the presence of other valvular diseases, and NT-proBNP levels. **Conclusions.** Significant TR was the most prevalent valvular disease in patients with ATTRwt and was associated with lower survival in this population.

**Keywords:** Amyloidosis; Transthyretin; Valvular Heart Diseases; Tricuspid regurgitation (Source: MeSH-NLM).

## Introducción

La cardiopatía amiloidótica por transtiretina *wild type* (CA-TTRwt) representa una causa cada vez más reconocida de insuficiencia cardíaca (IC) <sup>(1)</sup>, particularmente en pacientes con fracción de eyección preservada <sup>(2-4)</sup>. En los últimos años, su diagnóstico se ha vuelto más frecuente, en gran parte gracias a la incorporación del centellograma óseo con bifosfonatos como método no invasivo de detección y al desarrollo de terapias específicas que modifican el curso natural de la enfermedad <sup>(5,6)</sup>.

En los últimos años se han desarrollado diferentes sistemas de estadificación pronóstica para la CA-TTRwt que utilizan biomarcadores circulantes, como el NT-proBNP, la troponina ultrasensible y la tasa de filtrado glomerular <sup>(7,8)</sup>. Sin embargo, otros hallazgos estructurales del ecocardiograma, como la presencia de valvulopatías significativas, no han sido incorporados a estas herramientas, a pesar de su potencial relevancia clínica.

El compromiso valvular en pacientes con CA-TTRwt ha sido escasamente descrito. Si bien existe abundante evidencia sobre la coexistencia de estenosis aórtica (EA) y CA-TTRwt <sup>(9)</sup>, particularmente en pacientes añosos con EA severa evaluados para reemplazo valvular <sup>(10-12)</sup>, hay escasos datos sobre la presencia e impacto de otras valvulopatías significativas en esta población, como la insuficiencia mitral (IM) o la insuficiencia tricúspide (IT). Estas alteraciones valvulares podrían representar manifestaciones directas de la infiltración de material amiloide, así como también consecuencias hemodinámicas derivadas de la disfunción ventricular o del remodelado de cavidades cardíacas.

Dada la creciente prevalencia de CA-TTRwt y el potencial impacto clínico de la enfermedad valvular concomitante, resulta de particular interés caracterizar la presencia de valvulopatías significativas en esta población y su asociación con el pronóstico. El objetivo de este estudio fue describir la prevalencia de EA, IM e IT significativas en pacientes con CA-TTRwt y evaluar su relación con la sobrevida a mediano plazo.

## Materiales y métodos

### Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo y unicéntrico utilizando datos del Registro Institucional de Amiloidosis (RIA) del Hospital Italiano de Buenos Aires (NCT01347047), que incluye casos incidentes consecutivos desde 2010 hasta 2024. Este registro contiene información clínica, bioquímica, de estudios por imágenes y seguimiento evolutivo de los pacientes diagnosticados con amiloidosis.

### Población de estudio

Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de CA-TTRwt registrados en el RIA entre 2011 y 2024. El diagnóstico se realizó mediante:

- Centellograma óseo con bifosfonatos positivo (grado de captación  $\geq 2$  en la escala visual de Perugini) y SPECT-CT

confirmatorio de captación miocárdica, en ausencia de alteraciones hematológicas sugestivas de amiloidosis por cadenas livianas.

- En los casos diagnosticados antes de 2017 (año en el cual se comenzó a utilizar el centellograma óseo con pirofosfato en nuestra institución), se aceptó el diagnóstico en presencia de biopsia endomiocárdica o extracardiaca positiva con tinciones de rojo Congo, junto con hallazgos típicos de la patología en la resonancia magnética cardíaca y estudios hematológicos negativos.

Se excluyeron los pacientes con diagnóstico de otras formas de amiloidosis, incluyendo amiloidosis hereditaria (ATTRv), y aquellos con diagnóstico previo al año 2011 debido a la disponibilidad limitada de datos ecocardiográficos en la historia clínica electrónica institucional.

### Variables

Se recolectó información demográfica (sexo, edad al diagnóstico), comorbilidades asociadas (hipertensión, dislipidemia, diabetes *mellitus*, etc.), datos de laboratorio (creatinina sérica, NT-proBNP y troponina ultrasensible) y variables ecocardiográficas habituales. Se definió como valvulopatía significativa a aquellas clasificadas como moderadas o severas, según las guías de práctica clínica sobre ecocardiografía actuales <sup>(13,14)</sup>.

Los datos utilizados para este estudio fueron obtenidos a partir del RIA y de la historia clínica electrónica institucional.

### Consideraciones éticas

El protocolo del estudio sigue las pautas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975. El RIA fue aprobado por el comité de ética de la institución (número de protocolo 1975), y todos los participantes del registro brindaron consentimiento informado previo a su ingreso al mismo.

### Análisis de datos

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o como mediana y rango intercuartílico (RIC), según correspondiera. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Las comparaciones entre los pacientes con y sin cada una de las tres valvulopatías evaluadas se realizaron mediante la prueba de chi cuadrado para las variables categóricas y con las pruebas t de Student o U de Mann-Whitney para las variables continuas, según la distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente.

Se generaron curvas de Kaplan-Meier para estimar la incidencia de mortalidad por cualquier causa a los dos años de seguimiento desde el diagnóstico de la CA-ATTRwt, en relación con la presencia o ausencia de cada una de las valvulopatías, así como según el número de valvulopatías (0, 1 o 2). Posteriormente, se realizaron modelos multivariados de Cox, incluyendo las tres valvulopatías y otras variables clínicamente relevantes, para evaluar su relación independiente con la sobrevida. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral  $< 0,05$ . Todos los análisis se realizaron utilizando STATA 13.1 (StataCorp LP, College Station, TX).

## Resultados

### Características generales de la cohorte

Se incluyeron un total de 154 pacientes. La edad media fue de 81 ( $\pm 7$ ) años y el 85% (n=131) eran hombres. En relación con las comorbilidades, el 81% (n=126) tenía hipertensión arterial, el 50% (n=78) dislipidemia, el 22% (n=34) diabetes *mellitus* y el 19% (n=29) antecedentes de coronariopatía. Más de la mitad de los pacientes (54%, n=84) presentó fibrilación auricular permanente o paroxística, y el 66% (n=102) tuvo signos o síntomas de IC al momento del diagnóstico, con un 38% (n=59) de los pacientes en clase funcional III/IV. La mediana de NT-proBNP fue de 2976 [1345 - 5494] pg/mL y de troponina ultrasensible de 55 [37 - 88] pg/mL.

Respecto a las características ecocardiográficas, la mediana de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue de 53% [45 - 60] y el espesor septal medio de 17 (+/-4) mm. El 29% (n=45) presentó solo una valvulopatía significativa aislada, el 14% (n=22) tuvo dos valvulopatías y solo dos pacientes presentaron las tres valvulopatías simultáneamente. La IT significativa fue la valvulopatía más prevalente (27%, n=41), seguida por la IM (20%, n=30) y la EA (13%, n=20) significativas. Con respecto a la clasificación de las valvulopatías, en todos los pacientes con EA la causa fue esclerodegenerativa, y en el caso de los pacientes con

IM e IT significativas, en todos los casos la causa predominante fue secundaria o funcional (ventriculares o auriculares). Solo el 18% (n=28) de los pacientes recibió tratamiento específico modificador de la enfermedad de base (en todos los casos estabilizadores), sin encontrar diferencias entre los pacientes con y sin cada una de las valvulopatías significativas. Finalmente, con respecto al tratamiento de las valvulopatías, solo 6 pacientes con EA significativa recibieron una intervención sobre la válvula aórtica (3 pacientes recibieron un reemplazo valvular aórtico transcáteter, un paciente recibió un reemplazo convencional con prótesis de rápido implante y dos pacientes recibieron solo valvuloplastia, sin tratamiento definitivo posterior). Ningún paciente recibió intervenciones sobre la válvula mitral o tricuspídea.

### Características de los pacientes con y sin valvulopatías significativas

En cuanto a las características clínico/imagenológicas de los pacientes con o sin valvulopatías significativas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin EA significativa (**Tabla 1**).

Los pacientes con IM significativa presentaron una mayor prevalencia de insuficiencia renal crónica (37% vs. 14%; p=0,004) y menor FEVI (47% vs. 54%; p=0,002) en comparación con aquellos sin IM significativa. Además, mostraron una mayor prevalencia

**Tabla 1.** Características de pacientes con y sin estenosis aórtica significativa al momento del diagnóstico de amiloidosis cardíaca por transtiretina *wild type*

|                                 | ATTRwt sin EA significativa<br>N=134 | ATTRwt con EA significativa<br>N=20 | Valor de p |
|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| Edad, años; media (DE)          | 81 $\pm$ 7                           | 84 $\pm$ 7                          | 0,07       |
| Masculino, n (%)                | 114 (85)                             | 17 (85)                             | 0,99       |
| Hipertensión, n (%)             | 111 (83)                             | 15 (75)                             | 0,40       |
| Dislipemia, n (%)               | 67 (50)                              | 11 (55)                             | 0,68       |
| Diabetes, n (%)                 | 30 (22)                              | 4 (20)                              | 0,81       |
| IRC, n (%)                      | 25 (18)                              | 3 (15)                              | 0,69       |
| Coronariopatía, n (%)           | 24 (18)                              | 5 (25)                              | 0,45       |
| IC previa, n (%)                | 88 (66)                              | 14 (70)                             | 0,71       |
| FA previa, n (%)                | 84 (65)                              | 14 (70)                             | 0,70       |
| NT proBNP, pg/mL: mediana [RIC] | 2838 [1317-5332]                     | 4161 [2229-7625]                    | 0,12       |
| Troponina, pg/mL mediana [RIC]  | 54 [36-88]                           | 55 [41-72]                          | 0,87       |
| FEVI, %; media (DE)             | 53 $\pm$ 10                          | 56 $\pm$ 11                         | 0,23       |
| IM significativa, n (%)         | 27 (20)                              | 3 (15)                              | 0,57       |
| IT significativa, n (%)         | 35 (26)                              | 6 (30)                              | 0,74       |
| TAPSE, mm; media (DE)           | 19 $\pm$ 5                           | 18 $\pm$ 3                          | 0,44       |
| PSAP, mmHg; media (DE)          | 42 $\pm$ 12                          | 46 $\pm$ 12                         | 0,15       |

ATTRwt: amiloidosis cardíaca por transtiretina *wild type*. EA: estenosis aórtica. IRC: insuficiencia renal crónica. IC: insuficiencia cardíaca. FA: fibrilación auricular. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IM: insuficiencia mitral. IT: insuficiencia tricuspídea. PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar.

de IT significativa concomitante (57% vs. 20%;  $p<0,001$ ), menor TAPSE (18 vs 20 mm;  $p=0,04$ ) y mayor presión sistólica pulmonar (50 vs. 40 mmHg;  $p<0,001$ ) en comparación con los pacientes sin IM significativa (**Tabla 2**).

Por último, los pacientes con IT significativa fueron de mayor edad (83 vs. 80 años;  $p=0,02$ ) y presentaron mayor prevalencia de fibrilación auricular (78% vs. 47%;  $p=0,001$ ) e IC previa (83% vs. 60%;  $p=0,009$ ) en comparación con aquellos sin IT significativa. Estos también mostraron niveles más elevados de NT-proBNP (4442 vs. 2744 pg/mL;  $p=0,02$ ), menor FEVI (47% vs. 55%;  $p<0,001$ ) y mayor prevalencia de IM significativa concomitante (41% vs. 11%;  $p<0,001$ ). Además, tuvieron menor TAPSE (18 vs. 20 mm;  $p=0,02$ ) y mayor presión sistólica pulmonar (49 vs. 39 mmHg;  $p<0,001$ ) (**Tabla 3**).

### Incidencia de eventos durante el seguimiento

Un total de 23% ( $n=35$ ) de los pacientes fallecieron durante el seguimiento a dos años. En el análisis según la presencia o ausencia de cada valvulopatía significativa, no se observaron diferencias en la mortalidad por cualquier causa entre los pacientes con y sin EA significativa (35% vs. 21%;  $p$  Log-Rank = 0,08; **Figura 1A**), ni entre aquellos con y sin IM significativa (30% vs. 21%;  $p$  Log-Rank = 0,43; **Figura 1B**). Por otro lado, los pacientes con IT significativa presentaron una mayor incidencia de mortalidad por cualquier causa en comparación con los pacientes

sin IT significativa (41% vs. 16%;  $P$  Log-Rank = 0,0007; **Figura 2A**). Además, los pacientes con dos valvulopatías concomitantes tuvieron mayor mortalidad en comparación con aquellos con una valvulopatía significativa aislada o sin valvulopatías (45% vs. 29% vs. 14%;  $P$ -Log-Rank=0,001; **Figura 2B**).

Finalmente, en los modelos multivariados de Cox, la presencia de IT significativa se asoció de manera independiente con una mayor mortalidad por cualquier causa al ajustar por la presencia de otras valvulopatías (HR: 3,00; IC 95%: 1,46 – 6,16;  $p = 0,003$ ). Esta asociación se mantuvo en un segundo modelo, al realizar el ajuste por edad y niveles de NT-proBNP (HR: 2,46; IC 95%: 1,22 – 4,95;  $p=0,012$ ). En la **Tabla 4** se detallan los modelos multivariados utilizados.

### Discusión

En nuestra cohorte de pacientes con CA-ATTRwt, las valvulopatías significativas fueron frecuentes, ya que aproximadamente la mitad presentó al menos una valvulopatía moderada o severa. Entre ellas, la IT significativa fue la más prevalente, presentándose en aproximadamente uno de cada cuatro pacientes. Además, la IT significativa también demostró un impacto pronóstico adverso, ya que se asoció de manera independiente con la incidencia de mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento.

**Tabla 2.** Características de pacientes con y sin insuficiencia mitral significativa al momento del diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtiretina *wild type*

|                                 | ATTRwt sin IM significativa<br>N=122 | ATTRwt con IM significativa<br>N=30 | Valor de p |
|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| Edad, años; media (DE)          | 81 $\pm$ 7                           | 82 $\pm$ 8                          | 0,45       |
| Masculino, n (%)                | 109 (89)                             | 20 (67)                             | 0,002      |
| Hipertensión, n (%)             | 99 (81)                              | 26 (86)                             | 0,50       |
| Dislipemia, n (%)               | 58 (47)                              | 19 (63)                             | 0,12       |
| Diabetes, n (%)                 | 26 (21)                              | 7 (23)                              | 0,81       |
| IRC, n (%)                      | 17 (14)                              | 11 (37)                             | 0,004      |
| Coronariopatía, n (%)           | 22 (18)                              | 7 (23)                              | 0,51       |
| ICC previa, n (%)               | 78 (64)                              | 23 (77)                             | 0,19       |
| FA previa, n (%)                | 63 (52)                              | 21 (70)                             | 0,07       |
| NT proBNP, pg/mL; mediana [RIC] | 2759 [1225-5778]                     | 3905 [2262-5484]                    | 0,18       |
| Troponina, pg/mL; mediana [RIC] | 53 [36-87]                           | 59 [43-88]                          | 0,32       |
| FEVI, %; media (DE)             | 54 $\pm$ 10                          | 47 $\pm$ 12                         | 0,002      |
| EA significativa, n (%)         | 17 (14)                              | 3 (10)                              | 0,57       |
| IT significativa, n (%)         | 24 (20)                              | 17 (57)                             | <0,001     |
| TAPSE, mm; media (DE)           | 20 $\pm$ 4                           | 18 $\pm$ 4                          | 0,04       |
| PSAP, mmHg; media (DE)          | 40 $\pm$ 12                          | 50 $\pm$ 12                         | <0,001     |

ATTRwt: amiloidosis cardiaca por transtiretina *wild type*. IM: insuficiencia mitral. IRC: insuficiencia renal crónica. IC: insuficiencia cardiaca. FA: fibrilación auricular. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. EA: estenosis aórtica. IT: insuficiencia tricuspídea. PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar.

**Tabla 3.** Características de pacientes con y sin insuficiencia tricuspídea significativa al momento del diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtiretina *wild type*

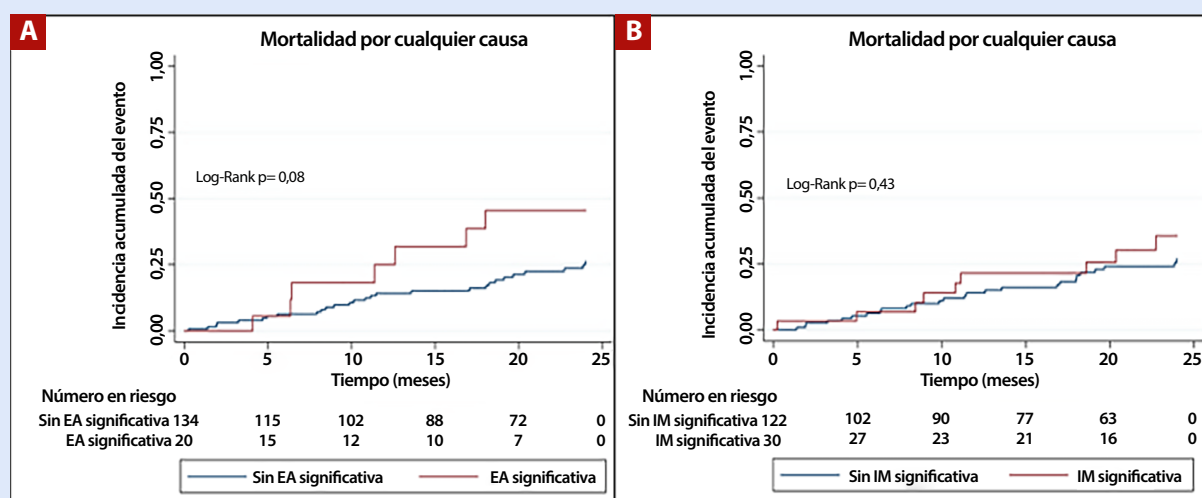
|                                 | ATTRwt sin IT significativa<br>N=111 | ATTRwt con IT significativa<br>N=41 | Valor de p |
|---------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| Edad, años; media (DE)          | 80 ±7                                | 83 ±7                               | 0,02       |
| Masculino, n (%)                | 94 (85)                              | 35 (85)                             | 0,92       |
| Hipertensión, n (%)             | 92 (83)                              | 33 (81)                             | 0,73       |
| Dislipemia, n (%)               | 48 (43)                              | 29 (70)                             | 0,003      |
| Diabetes, n (%)                 | 19 (17)                              | 14 (34)                             | 0,02       |
| IRC, n (%)                      | 17 (15)                              | 11 (27)                             | 0,10       |
| Coronariopatía, n (%)           | 19 (17)                              | 10 (24)                             | 0,31       |
| ICC previa, n (%)               | 67 (60)                              | 34 (83)                             | 0,009      |
| FA previa, n (%)                | 52 (47)                              | 32 (78)                             | 0,001      |
| NT proBNP, pg/mL; mediana [RIC] | 2744 [1174-5450]                     | 4442 [2245-7176]                    | 0,02       |
| Troponina, pg/mL; mediana [RIC] | 53 [36-82]                           | 66 [43-89]                          | 0,16       |
| FEVI, %; media (DE)             | 55 ±10                               | 47 ±11                              | <0,001     |
| EA significativa, n (%)         | 14 (12)                              | 6 (14)                              | 0,73       |
| IM significativa, n (%)         | 13 (11)                              | 17 (41)                             | <0,001     |
| TAPSE, mm; media (DE)           | 20 ±5                                | 18 ±4                               | 0,02       |
| PSAP, mmHg; media (DE)          | 39 ±12                               | 49 ±11                              | <0,001     |

ATTRwt: amiloidosis cardíaca por transtiretina wild type. IT: insuficiencia tricuspídea. IRC: insuficiencia renal crónica. IC: insuficiencia cardíaca. FA: fibrilación auricular. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. EA: estenosis aórtica. IM: insuficiencia mitral. PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar.

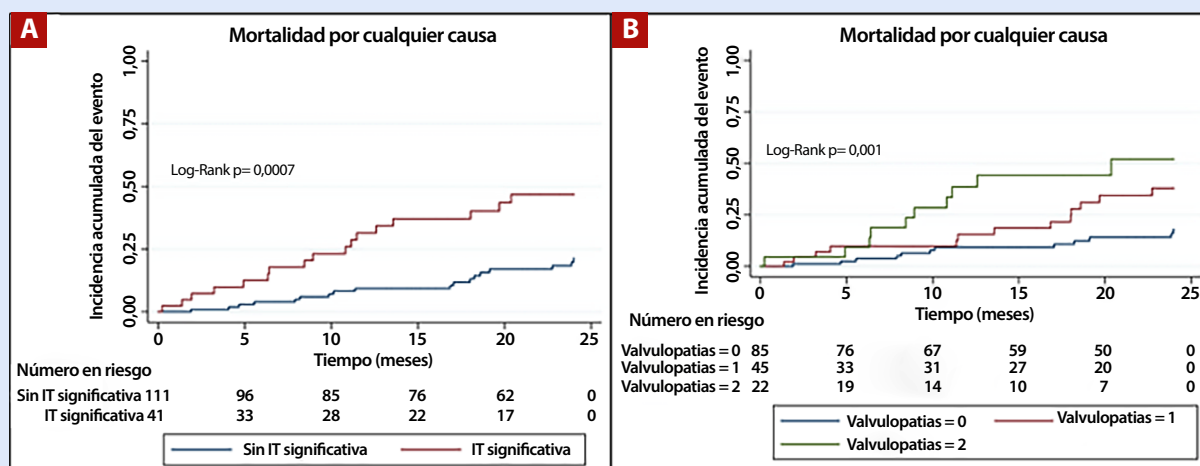
Este estudio representa una de las cohortes más numerosas de pacientes con CA-TTRwt reportadas en nuestra región, con datos de un registro prospectivo en un centro de derivación nacional.

En cuanto a los resultados específicos según el tipo de valvulopatía, si bien se ha documentado ampliamente la

coexistencia de EA y amiloidosis cardíaca <sup>(9)</sup>, existe escasa evidencia sobre la prevalencia de otras valvulopatías en esta población. Esto es de especial interés, ya que, en nuestra cohorte, tanto la IT como la IM significativa fueron incluso más prevalentes que la EA al momento del diagnóstico de la CA-TTRwt.



**Figura 1. A)** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes con y sin estenosis aórtica significativa. **B)** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en pacientes con y sin insuficiencia mitral significativa.



La prevalencia de EA significativa en nuestra cohorte fue del 13%, un valor comparable al reportado en otras series nacionales e internacionales que analizaron la coexistencia entre CA-ATTRwt y EA en de pacientes con diagnóstico primario de amiloidosis. Previamente, nuestro equipo reportó una prevalencia del 10,5% en una cohorte con un menor número de pacientes <sup>(15)</sup>, mientras que Sperry y colaboradores reportaron una coexistencia del 15,6% en una cohorte retrospectiva norteamericana de 171 pacientes con CA-TTRwt <sup>(16)</sup>. Por otro lado, existe una mayor cantidad de estudios que han evaluado la coexistencia entre EA significativa y CA-ATTRwt en poblaciones con diagnóstico primario de EA, particularmente en pacientes evaluados para reemplazo valvular aórtico, sobre todo por vía percutánea <sup>(10,17-19)</sup>. En este escenario, la prevalencia de coexistencia reportada también oscila entre el 10 y el 20%, y recalcaría la importancia de considerar el

diagnóstico de CA-ATTRwt, en particular en aquellos pacientes con «banderas rojas» de la enfermedad, como hipovoltaje relativo en el electrocardiograma, antecedentes de túnel carpiano bilateral, entre otros. Con respecto al pronóstico en pacientes con la coexistencia de estas dos afecciones, un metaanálisis que incluyó 21 estudios con 4243 pacientes mostró una mayor mortalidad en aquellos con la coexistencia de ambas patologías en comparación con pacientes con amiloidosis o bien EA aisladas <sup>(20)</sup>. En nuestra cohorte, observamos una tendencia hacia una peor evolución en este grupo, aunque sin alcanzar significancia estadística, probablemente debido al bajo número de pacientes con EA significativa y al corto tiempo de seguimiento.

En relación con la IM significativa, disponemos de escasos estudios que hayan descrito la prevalencia de esta valvulopatía en pacientes con amiloidosis cardíaca. Un estudio realizado en el

**Tabla 4.** Modelos multivariados de Cox

|                                           | Análisis multivariados |            |
|-------------------------------------------|------------------------|------------|
|                                           | HR (IC 95%)            | Valor de p |
| Modelo 1                                  |                        |            |
| Insuficiencia tricuspídea significativa   | 3,00 (1,46 – 6,16)     | 0,003      |
| Insuficiencia mitral significativa        | 0,84 (0,37 – 1,90)     | 0,68       |
| Estenosis aórtica significativa           | 1,78 (0,77 – 4,09)     | 0,18       |
| Modelo 2                                  |                        |            |
| Insuficiencia tricuspídea significativa   | 2,46 (1,22 – 4,96)     | 0,01       |
| Edad al diagnóstico (continúa)            | 1,03 (0,97 – 1,08)     | 0,31       |
| NT-proBNP (continua, por cada 1000 pg/mL) | 1,07 (1 – 1,14)        | 0,05       |



centro nacional de amiloidosis de Londres reportó una prevalencia del 30% <sup>(21)</sup>, similar a la de nuestra cohorte (cerca al 20%), mientras que en una cohorte con pacientes pertenecientes a tres centros de referencia de Italia, se reportó una prevalencia mayor, cerca al 45%, en pacientes con CA-ATTRwt <sup>(22)</sup>. En este último estudio, la IM significativa no mostró relación independiente con mortalidad y/o reinternaciones por IC luego de realizar el ajuste por biomarcadores como NT-proBNP y troponina; en cambio, la IT significativa sí presentó valor pronóstico independiente. En nuestra cohorte, si bien los pacientes con esta valvulopatía presentaron menor FEVI en comparación con aquellos sin IM significativa, tampoco observamos una asociación con peor evolución clínica durante el seguimiento. Este hallazgo podría explicarse, al menos en parte, porque en la CA-ATTRwt la FEVI no constituye un marcador pronóstico robusto. De hecho, los principales sistemas de estadificación pronóstica en amiloidosis cardíaca no incluyen la FEVI entre sus variables pronósticas, priorizando en cambio los biomarcadores como el NT-proBNP, la troponina y la función renal <sup>(7,8)</sup>.

Por otra parte, la IT significativa fue la valvulopatía más prevalente en nuestra población y la única con valor pronóstico independiente durante el seguimiento. Algunos estudios previos también han demostrado su impacto pronóstico en pacientes con amiloidosis cardíaca. En 2021, un estudio retrospectivo francés que incluyó a 283 pacientes con amiloidosis por transtiretina y por cadenas livianas evaluó el valor pronóstico de la IT significativa <sup>(23)</sup>. Es destacable que la prevalencia de IT significativa en esa cohorte (28%) fue prácticamente idéntica a la observada en nuestro estudio (27%). Además, las características clínicas y ecocardiográficas de los pacientes fueron comparables a las de nuestra población. Los autores demostraron que la IT tuvo un impacto pronóstico independiente en los pacientes con CA-ATTRwt, pero no en aquellos con amiloidosis por

cadenas livianas. Estos hallazgos sugieren que la presencia de IT significativa podría representar un marcador de enfermedad más avanzada en pacientes con CA-ATTRwt y, potencialmente, en el futuro podría integrarse en esquemas de estratificación pronóstica. Asimismo, esta valvulopatía podría convertirse en un potencial blanco terapéutico en esta población, sobre todo teniendo en cuenta los grandes avances en técnicas percutáneas en el último tiempo <sup>(24-26)</sup>.

Finalmente, hay que destacar que nuestro estudio tiene numerosas limitaciones. En primer lugar, se trató de un análisis retrospectivo, con los sesgos inherentes a este tipo de diseño. Además, se compararon valvulopatías con diferentes mecanismos fisiopatológicos (una estenótica y dos regurgitantes), pero esto fue así ya que se trata de las tres entidades más frecuentes, siendo la prevalencia de otras valvulopatías casi inexistente. Por otro lado, no se incluyeron variables cuantitativas de las valvulopatías, por tratarse de un estudio retrospectivo y por no contar con dichas variables en la mayoría de los pacientes con valvulopatías regurgitantes. Por último, el número relativamente bajo de eventos limitó la potencia estadística de los análisis multivariados, siendo imposible sumar variables con valor pronóstico conocido a los modelos realizados.

En conclusión, la IT significativa fue la valvulopatía más prevalente en pacientes con CA-ATTRwt y se asoció de forma independiente con una menor supervivencia en esta población.

### Contribución de los autores

**SD:** conceptualización, metodología, análisis formal, investigación, redacción – borrador original, administración del proyecto. **PD:** conceptualización, investigación, redacción – borrador original. **PT:** investigación. **MAA, EN, MLPM, RB, MF, RP:** redacción-revisión y edición, supervisión, **DPA:** redacción – revisión y edición, supervisión, administración del proyecto.

## Referencias bibliográficas

1. Ruberg FL, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein: A Review. *JAMA*. 2024;331(9):778-91. doi: 10.1001/jama.2024.0442.
2. 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):2585-94. doi: 10.1093/eurheartj/ehv338.
3. Decotto S, Fernández Villar G, Llamedo MC, Villanueva E, Pérez De Arenaza D, Lucas L, et al. [Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients hospitalized for heart failure with preserved ejection fraction and septal thickness]. *Medicina (B Aires)*. 2024;84(5):823-30.
4. García-Pavía P, García-Pinilla JM, Lozano-Bahamonde A, Yun S, García-Quintana A, Gavira-Gómez JJ, et al. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2025;78(4):301-10. doi: 10.1016/j.rec.2024.07.005.
5. Nativi-Nicolau J, Siu A, Dispenzieri A, Rapezzi C, Kristen AV, García-Pavía P, et al. Temporal Trends of Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey. *JACC Cardio Oncol*. 2021;3(4):537-46. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.009.
6. Fontana M, Berk JL, Drachman B, García-Pavía P, Hanna M, Lairez O, et al. Changing Treatment Landscape in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2025;e012112. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.124.012112.
7. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac 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.
8. Gillmore JD, Dmy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann HJ, Martínez-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.
9. Ternacle J, Krapf L, Mohty D, Magne J, Nguyen A, Galat A, et al. Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(21):2638-51. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.056.
10. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khaliq OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38(38):2879-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehx382.

11. Treibel TA, Fontana M, Gilbertson JA, Castelletti S, White SK, Scully PR, *et al.* Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis: Prevalence and Prognosis in Patients Undergoing Surgical Aortic Valve Replacement. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e005066. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005066.
12. Scully PR, Moon JC, Treibel TA. Cardiac amyloidosis in aortic stenosis: The tip of the iceberg. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;156(3):965-6. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.037.
13. 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.2019.12.005.
14. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Fleisher LA, *et al.* Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2017;135(25):e1159-e1195. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.011.
15. Decotto S, Corna G, Villanueva E, Arenaza DP, Seropian I, Falconi M, *et al.* Prevalence of moderate-severe aortic stenosis in patients with cardiac amyloidosis in a referral center. *Arch Cardiol Mex*. 2024;94(1):71-8. doi: 10.24875/acm.22000074.
16. Sperry BW, Jones BM, Vranian MN, Hanna M, Jaber WA. Recognizing Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Patients With Aortic Stenosis: Impact on Prognosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7):904-6. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.10.023.
17. Rosenblum H, Masri A, Narotsky DL, Goldsmith J, Hamid N, Hahn RT, *et al.* Unveiling outcomes in coexisting severe aortic stenosis and transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(2):250-8. doi:10.1002/ehf.1974.
18. Scully PR, Treibel TA, Fontana M, Lloyd G, Mullen M, Pugliese F, *et al.* Prevalence of Cardiac Amyloidosis in Patients Referred for Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(4):463-4. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.037.
19. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, Kammerlander AA, Koschutnik M, Dona C, *et al.* Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):128-39. doi:10.1002/ehf.2606.
20. Ho JS-Y, Kor Q, Kong WK, Lim YC, Chan MY, Syn NL, *et al.* Prevalence and outcomes of concomitant cardiac amyloidosis and aortic stenosis: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic J Cardiol*. 2022;64:67-76. doi: 10.1093/ehjci/jeae060.
21. Chacko L, Karia N, Venneri L, Bandera F, Passo BD, Buonamici L, *et al.* Progression of echocardiographic parameters and prognosis in transthyretin cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(9):1700-12. doi: 10.1002/ehf.2606.
22. Tomasoni D, Aimò A, Porcari A, Bonfioli GB, Castiglione V, Sarò R, *et al.* Prevalence and clinical outcomes of isolated or combined moderate to severe mitral and tricuspid regurgitation in patients with cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2024;25(7):1007-17. doi: 10.1093/ehjci/jeae060.
23. Fagot J, Lavie-Badie Y, Blanchard V, Fournier P, Galinier M, Carrié D, *et al.* Impact of tricuspid regurgitation on survival in patients with cardiac amyloidosis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):438-46. doi: 10.1002/ehf2.13093.
24. Tabata N, Sugiura A, Tsujita K, Nickenig G, Sinning J-M. Percutaneous interventions for mitral and tricuspid heart valve diseases. *Cardiovasc Interv Ther*. 2020;35(1):62-71. doi: 10.1007/s12928-019-00610-z.
25. Von Bardeleben RS, Lurz P, Sorajja P, Ruf T, Hausleiter J, Sitges M, *et al.* Two-Year Outcomes for Tricuspid Repair With a Transcatheter Edge-to-Edge Valve Repair From the Transatlantic TRILUMINATE Trial. *Circ Cardiovasc Interv*. 2023;16(8):e012888. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.123.012888.
26. Schueler R, Hammerstingl C, Werner N, Nickenig G. Interventional Direct Annuloplasty for Functional Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(4):415-416. doi: 10.1016/j.jcin.2016.10.038.