

Amiloidosis cardíaca por transtiretina: diferencias clínicas, imagenológicas y evolutivas según el sexo

Clinical, Imaging, and Disease Progression Sex-related Differences in Transthyretin Cardiac Amyloidosis

SANTIAGO DECOTTO¹, FLORENCIA CANTORA¹, PILAR DOMENECH¹, PEDRO TOUZAS¹, ROCIO BLANCO¹, MARÍA ADELA AGUIRRE², MARCELINA CARRETERO², ERIKA B. BRULC³, ELSA NUCIFORA³, MARÍA LOURDES POSADAS-MARTINEZ², RODOLFO PIZARRO^{1,MTSAC}, DIEGO PÉREZ DE ARENAZA^{1,MTSAC}

RESUMEN

Introducción: La cardiopatía amiloidótica por transtiretina (CA-TTR) es una entidad cuyo diagnóstico es cada vez más frecuente. Se han descrito diferencias en la presentación clínica y en la evolución según el sexo, sin embargo, no contamos con información local que describa estas diferencias.

Objetivo: Definir las diferencias en la presentación clínica, las características imagenológicas al diagnóstico y la evolución de pacientes con diagnóstico de CA-TTR según el sexo.

Materiales y métodos: Estudio de cohorte retrospectivo, multicéntrico (dos centros); que incluyó pacientes con diagnóstico de CA-TTR entre 2010 y 2025. Las variables clínicas, electrocardiográficas e imagenológicas al momento del diagnóstico, así como los eventos durante el seguimiento, se obtuvieron a partir de la historia clínica electrónica institucional. Se compararon las características basales entre hombres y mujeres mediante pruebas estadísticas apropiadas. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para estimar la incidencia de mortalidad por cualquier causa, internaciones por insuficiencia cardíaca y un punto final combinado de ambos eventos.

Resultados: Se incluyeron 186 pacientes, 153 hombres (82,2 %) y 33 mujeres (17,8 %). Las mujeres fueron diagnosticadas a mayor edad (83 vs. 80 años; $p = 0,042$). En el ecocardiograma basal, presentaron menor espesor septal y de la pared posterior (14,8 vs. 16,9 mm; $p = 0,020$ y 12,7 vs. 14,3 mm; $p = 0,005$, respectivamente) en comparación con los hombres. En la resonancia magnética cardíaca ($n = 108$), las mujeres mostraron mayor fracción de eyección del ventrículo izquierdo y derecho (62 % vs. 50 %; $p = 0,031$ y 56 % vs. 47 %; $p = 0,011$, respectivamente) y menor espesor parietal máximo (16,4 mm vs. 18,7 mm; $p = 0,013$). Durante una mediana de seguimiento de 725,5 días (rango intercuartílico, RIC, 342,5-1220), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad ni en internaciones por insuficiencia cardíaca entre ambos sexos.

Conclusiones: En esta cohorte nacional de pacientes con CA-TTR, las mujeres fueron diagnosticadas a mayor edad y presentaron menor compromiso miocárdico estructural y funcional al momento del diagnóstico. Sin embargo, estas diferencias no se tradujeron en un impacto significativo en la evolución clínica durante el seguimiento.

Palabras clave: Amiloidosis - Transtiretina - Sexo - Electrocardiograma - Ecocardiograma - Resonancia magnética

ABSTRACT

Background: Transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CA) is an increasingly diagnosed disease. Sex-related differences in clinical presentation and disease progression have been described; however, we lack local data identifying these differences.

Objective: The aim of this study was to describe sex-related differences in clinical presentation, imaging characteristics at diagnosis, and disease progression in patients diagnosed with ATTR-CA.

Methods: A retrospective, multicenter (two centers) cohort study was conducted including patients diagnosed with ATTR-CA between 2010 and 2025. Clinical, electrocardiographic, and imaging variables at the time of diagnosis, as well as events during follow-up, were obtained from institutional electronic medical records. Baseline characteristics were compared between

REV ARGENT CARDIOL 2026;94:124-131. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v94.i2.20989>

Recibido: 06/02/2026 - Aceptado: 25/03/2026

Dirección para correspondencia: Santiago Decotto. Correo electrónico: santiago.decotto@hospitalitaliano.org.ar.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³Servicio de Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

men and women using appropriate statistical tests. Kaplan-Meier curves were built to estimate the incidence of all-cause mortality, hospitalizations for heart failure, and a composite endpoint of both events.

Results: A total of 186 patients were included: 153 men (82.2%) and 33 women (17.8%). Women were diagnosed at an older age (83 vs. 80 years; $p=0.042$) and had thinner septal and posterior wall thicknesses (14.8 vs. 16.9 mm; $p=0.020$ and 12.7 vs. 14.3 mm; $p=0.005$, respectively) on baseline echocardiography compared with men. On cardiac magnetic resonance imaging ($n=108$), women had higher left and right ventricular ejection fractions (62% vs. 50%; $p=0.031$ and 56% vs. 47%; $p=0.011$, respectively) and lower maximum wall thickness (16.4 mm vs. 18.7 mm; $p=0.013$). During a median follow-up of 725.5 days (interquartile range, IQR, 342.5–1220), no statistically significant differences in mortality or hospitalizations for heart failure were observed between the two sexes.

Conclusions: In this national cohort of patients with ATTR-CA, women were diagnosed at an older age and had less structural and functional myocardial involvement at the time of diagnosis. However, these differences did not translate into a significant impact on clinical outcomes during follow-up.

Key words: Amyloidosis - Transthyretin - Sex - Electrocardiogram - Echocardiogram - Magnetic resonance imaging

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía amiloidótica por transtiretina (CA-TTR) es una enfermedad caracterizada por el depósito a nivel del miocardio de fibrillas mal plegadas derivadas de la transtiretina, una proteína producida principalmente por el hígado. (1,2) La CA-TTR puede ser esporádica o hereditaria. La forma no hereditaria, tipo *wild-type* (TTRwt), es la más frecuente, se presenta en etapas más avanzadas de la vida y tiene una mediana de supervivencia de 3 a 5 años. La forma hereditaria (TTRv) se asocia a mutaciones del gen de la transtiretina y suele manifestarse a edades más tempranas; presenta un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia variable, mientras que el curso de la enfermedad y la supervivencia varían entre las distintas familias y entre los diferentes genotipos. (3)

Históricamente, esta entidad fue considerada una enfermedad poco frecuente; sin embargo, su incidencia diagnóstica ha aumentado exponencialmente en los últimos años. (4) Este incremento se encuentra impulsado principalmente por la disponibilidad de algoritmos diagnósticos nacionales e internacionales que permiten arribar al diagnóstico no invasivo de la enfermedad mediante métodos de imagen como el centellograma óseo con bifosfonatos. (5,6) Por otro lado, la emergencia de terapias específicas que modifican el curso natural de la enfermedad seguramente también influyeron en el aumento de la incidencia diagnóstica. (7-9) En la actualidad, la prevalencia de CA-TTR es elevada en entidades cardiológicas muy frecuentes, como la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y la estenosis aórtica, entre otras. (10-15)

Es bien conocido que existe un claro predominio del sexo masculino en la CA-TTR. Diversos estudios han reportado que incluso más del 85 % de los pacientes con CA-TTRwt son hombres, (16) por lo que la información disponible sobre las características clínicas de las mujeres con esta entidad es limitada. Por otro lado, si bien se han comunicado diferencias en la presentación clínica y en la evolución según el género en la CA-TTR, (17)

la evidencia al respecto es limitada y no contamos con datos locales ni regionales acerca de estas diferencias.

El objetivo de este estudio fue describir las diferencias en la presentación clínica, las características electrocardiográficas e imagenológicas al momento del diagnóstico y la evolución de pacientes con diagnóstico de CA-TTR según el sexo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población

Estudio de cohorte retrospectivo, multicéntrico (dos centros), que incluyó pacientes con diagnóstico de CA-TTR entre enero de 2010 y junio de 2025, pertenecientes al registro institucional de amiloidosis (RIA) de nuestra institución. El RIA es un registro activo, con reclutamiento incidente de casos con diagnóstico de amiloidosis de manera consecutiva y en forma ambispectiva desde el año 2010. El mismo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Italiano de Buenos Aires (CEPI 1675) y registrado en ClinicalTrials.gov (NCT01347047).

El diagnóstico de CA-TTR se realizó a partir de la sospecha clínica de médicos a cargo del paciente y se estableció de la siguiente manera:

- Centellograma óseo con bifosfonatos positivo (captación grado ≥ 2 según la escala visual de Perugini) y confirmación de captación miocárdica mediante tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT-CT), en ausencia de hallazgos hematológicos sugestivos de amiloidosis por cadenas livianas.
- En los casos diagnosticados antes de 2017 (año en que se incorporó el centellograma óseo con pirofosfato en nuestra institución), se aceptó el diagnóstico ante la presencia de biopsia endomiocárdica o extracardiaca positiva con tinción con rojo Congo, junto con hallazgos típicos en la resonancia magnética cardíaca y estudios hematológicos negativos.

Si bien no todos los pacientes contaron con secuenciación del gen de la transtiretina, en la mayoría de los casos se realizó estudio genético con el objetivo de descartar CA-TTRv. Los pacientes con otras formas de amiloidosis o sin seguimiento en nuestro centro fueron excluidos del análisis.

Variables

Se recolectó información demográfica (sexo y edad al momento del diagnóstico) y comorbilidades asociadas (hiper-

tensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus, fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, entre otras). Asimismo, se registraron datos de laboratorio, incluyendo creatinina sérica, *clearance* de creatinina según la fórmula de Cockcroft–Gault, fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y troponina T ultrasensible.

Se auditaron también los electrocardiogramas previos al diagnóstico, donde se evaluó el ritmo de base (sinusal o fibrilación/aleteo auricular), la presencia de microvoltaje –definido como una amplitud del complejo QRS menor de 5 mm en todas las derivaciones de los miembros y/o menor de 10 mm en las derivaciones precordiales–, el patrón de pseudoinfarto –definido como la presencia de ondas Q patológicas o pérdida de progresión de la onda R, sin evidencia clínica o angiográfica de infarto previo– y la presencia de bloqueo de rama derecha.

También se analizaron variables de estudios por imágenes, incluyendo parámetros ecocardiográficos y de resonancia magnética cardíaca clásicos, utilizando los estudios más próximos al diagnóstico de la CA-TTR (dentro de los seis meses para el ecocardiograma y dentro del año para la resonancia). Finalmente, se auditaron los eventos de internación por insuficiencia cardíaca y muerte por cualquier causa durante el seguimiento.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) o como mediana y rango intercuartílico (RIC), según su distribución. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Las características basales se compararon entre hombres y mujeres mediante pruebas estadísticas apropiadas, utilizando la prueba de chi-cuadrado para variables categóricas y la prueba t de Student o la prueba de Mann-Whitney para variables continuas, de acuerdo con su distribución paramétrica o no paramétrica, respectivamente.

Finalmente, se construyeron curvas de Kaplan-Meier para estimar la incidencia de mortalidad por cualquier causa, las internaciones por insuficiencia cardíaca y el evento combinado de ambos desenlaces durante el seguimiento, estratificadas

según el sexo. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p bilateral $<0,05$. Todos los análisis se realizaron utilizando el software STATA versión 13.1 (Stata Corp LP, College Station, TX).

Consideraciones éticas

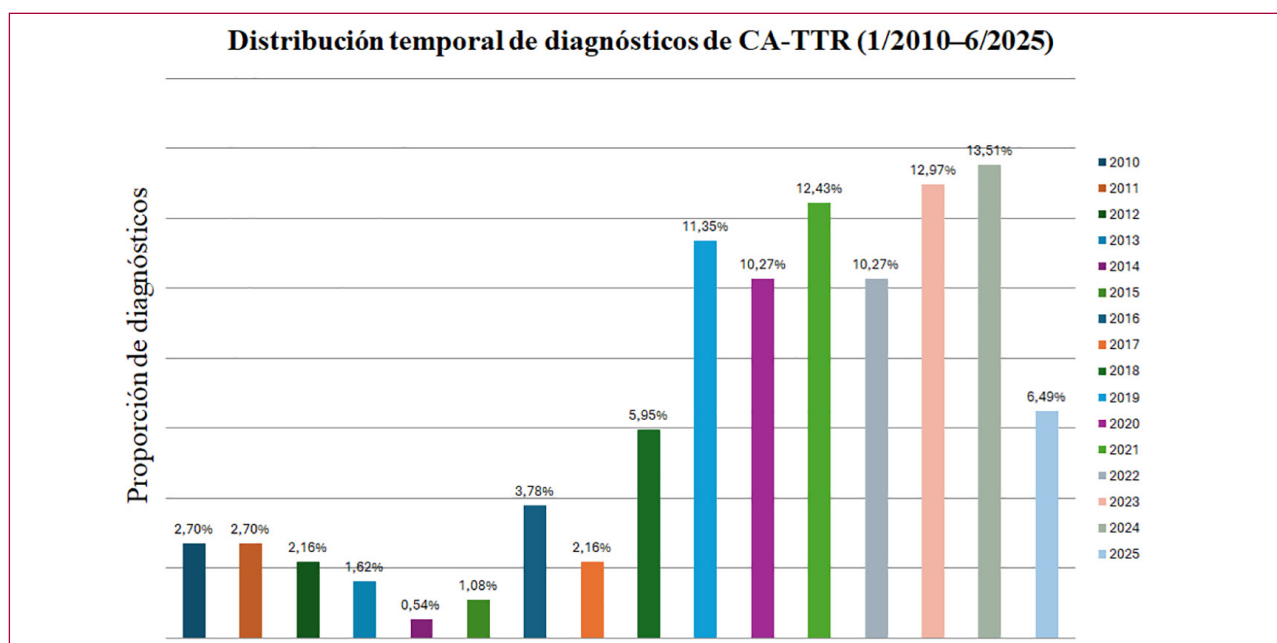
El protocolo del estudio se ajustó a los principios éticos de la Declaración de Helsinki. (18) El Registro Institucional de Amiloidosis (RIA) fue aprobado por el comité de ética institucional, y todos los participantes otorgaron su consentimiento informado previo a su inclusión en el registro.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 186 pacientes de los cuales 15 (8 %) tuvieron el diagnóstico de CA-TTRv. Desde la incorporación del centellograma óseo con bifosfonatos en 2017, se diagnosticaron 159 de los 186 pacientes (85,5 %) incluidos en la cohorte, observándose un claro aumento en la incidencia durante los últimos años (Figura1). Del total de pacientes diagnosticados mediante centellograma (n=159), el 92,4 % (n = 147) presentó un score visual de Perugini de 3 puntos, 6,9 % (n=11) un score de 2 puntos y solo 1 paciente tuvo un score de Perugini de 1, este último con diagnóstico de CA-TTRv por Val50Met, con compromiso cardíaco y neurológico avanzado.

La edad media de la población fue de 80 ± 8 años; el 82,2 % (n=153, 142 CA-TTRwt y 11 CA-TTRv) correspondió al sexo masculino y el 17,8 % (n=33, 29 CA-TTRwt y 4 CA-TTRv) al sexo femenino. Con respecto a las diferencias clínicas entre hombres y mujeres al momento del diagnóstico, las mujeres fueron diagnosticadas a mayor edad (83 vs. 80 años; p = 0,042), y presentaron más frecuentemente dislipidemia (69,7 %

Fig. 1. Proporción de diagnósticos de cardiopatía amiloidótica por transtiretina (CA-TTR) desde enero de 2010 a junio de 2025



vs 45,1 %; $p = 0,012$) y peor *clearance* de creatinina (46 ml/min vs 56 ml/min; $p = 0,024$) en comparación con los hombres, sin encontrarse diferencias significativas en los valores de NT-ProBNP y troponina T ultrasensible. Las diferencias en variables clínicas y de laboratorio entre hombres y mujeres se presentan en la Tabla 1.

En cuanto al electrocardiograma basal al momento del diagnóstico, el 62 % (33,3 %) de los pacientes se presentó con ritmo de fibrilación o aleteo auricular, sin observarse diferencias significativas entre hombres y mujeres (64,7 % vs 51,5 %, $p = 0,162$). Respecto de otras características electrocardiográficas, el hallazgo más frecuente fue el patrón de pseudoinfarto, observado en el 67,2 % de los pacientes (67,9 % en hombres vs 60,6 % en mujeres, $p = 0,445$), seguido por el microvoltaje, presente en el 39,8 % de los casos, con una tendencia a ser más frecuente en hombres (44,2 % vs 27,2 %, $p = 0,063$). Por último, el bloqueo de rama derecha se presentó en el 37,1 % de los pacientes, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres (39,1 % vs 24,2 %, $p = 0,161$).

En el ecocardiograma basal las mujeres presentaron mayor diámetro de fin de diástole indexado por superficie corporal (25 mm/m² vs 23 mm/m²; $p = 0,002$) y menor espesor septal y de pared posterior (14,8 vs. 16,9 mm; $p = 0,020$ y 12,7 vs. 14,3 mm; $p = 0,005$, respectivamente) comparadas con los hombres. Por otro lado, una proporción mayor de mujeres tuvo un espesor septal menor a 12 mm al momento del diagnóstico de

CA-TTR (12,1 % vs 1,9 %; $p = 0,005$). Además, las mujeres tuvieron una tendencia a presentar mejor función de fibra miocárdica con valores superiores de *strain* longitudinal global (-14,1 % vs -11,1 %; $p = 0,072$), sin diferencias significativas en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo calculada por el método de Simpson (Tabla 2).

Un total de 108 pacientes (93 hombres y 15 mujeres) se realizaron una resonancia cardiaca dentro del año del diagnóstico de la patología. En este método, las mujeres mostraron mayor fracción de eyección del ventrículo izquierdo y derecho (62 % vs. 50 %; $p = 0,031$ y 56 % vs. 47 %; $p = 0,011$, respectivamente) y menor espesor máximo parietal (16,4 mm vs. 18,7 mm; $p = 0,013$) comparado con los hombres (Tabla 3). No se observaron diferencias en las secuencias T1 *mapping* y volumen extracelular entre hombres y mujeres. En el subgrupo de pacientes con resonancia cardiaca, tampoco se observaron diferencias en la fracción de eyección y *strain* longitudinal global por ecocardiografía.

En el seguimiento, solo 34 pacientes recibieron tratamiento específico modificador de enfermedad (estabilizadores de la transtiretina), entre estos 29 fueron hombres y 5 mujeres ($p = 0,462$). Finalmente, durante una mediana de seguimiento de 725,5 días (RIC 342,5-1220), no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad ni en las internaciones por insuficiencia cardíaca entre ambos sexos (Figura 2 A, B y C).

Tabla 1. Diferencias en antecedentes clínicos y variables de laboratorio entre hombres y mujeres con CA-TTR al momento del diagnóstico

	Hombres (n=153)	Mujeres (n=33)	p
Edad, años, media ± DE	80 ±7	83 ±9	0,042
Hipertensión arterial, n (%)	117 (76,5)	28 (84,8)	0,292
Dislipidemia, n (%)	69 (45,1)	23 (69,7)	0,012
Diabetes Mellitus, n (%)	30 (19,6)	5 (15,2)	0,554
IRC (ClCr < 60 mL/min), n (%)	29 (19,0)	8 (24,2)	0,493
Coronariopatía, n (%)	29 (19,0)	4 (12,1)	0,350
ACV/AIT, n (%)	13 (8,5)	12 (36,4)	0,512
Insuficiencia cardíaca, n (%)	94 (61,4)	20 (60,6)	0,921
CF III/IV NYHA, n (%)	53 (34,6)	12 (36,4)	0,633
Antecedente de fibrilación/aleteo auricular, n (%)	80 (52,3)	14 (42,4)	0,302
Hipotensión arterial, n (%)	13 (8,5)	6 (18,2)	0,092
Túnel carpiano, n (%)	65 (42,5)	15 (45,5)	0,753
Canal estrecho lumbar, n (%)	31 (20,3)	6 (18,2)	0,861
ClCr, ml/min, media ± DE	56 ±21	46 ±20	0,024
NT-proBNP, pg/mL, mediana (RIC)	2412 (988-5336)	3249 (2065-5464)	0,192
TTUS, pg/mL, mediana (RIC)	51 (35-77)	45 (29-58)	0,164

ACV: accidente cerebrovascular; AIT: accidente isquémico transitorio; CF NYHA: clase funcional New York Heart Association; ClCr: Clearance de creatinina; DE: desviación estándar; IRC: insuficiencia renal crónica; NT-proBNP: fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B; RIC: rango intercuartílico; TTUS: troponina T ultrasensible.

Tabla 2. Diferencias en variables ecocardiográficas entre hombres y mujeres con CA-TTR al momento del diagnóstico

	Hombres (n=153)	Mujeres (n=33)	p
DFDVI, mm, media ± DE	45 ±6	41 ±5	0,006
DFDVIi, mm/m ² , media ± DE	23 ±3	25 ±3	0,002
DFSVI, mm, media ± DE	28 ±7	26 ±7	0,072
DFSVIi, mm/m ² , media ± DE	15 ±3	16 ±4	0,143
Espesor septal, mm, media ± DE	16,9 ±3,5	14,8 ±3,5	0,020
Espesor septal indexado, mm/m ² , media ± DE	9 ±2	9 ±2	0,562
Pared posterior, mm, media ± DE	14,3 ±2,9	12,7 ±2,3	0,005
Pared posterior indexada, mm/m ² , media ± DE	7,5 ±1,8	7,9 ±1,7	0,271
FEVI, %, media ± DE	53 ±11	55 ±9	0,342
Volumen AI, ml/m ² , mediana (RIC)	56 (47-68)	56 (46-69)	0,932
Relación E/e' septal, mediana (RIC)	19 (16-24)	22 (14-26)	0,401
TAPSE, mm, media ± DE	19 ±4	20 ±4	0,762
Disfunción VD, n (%)	43 (28,1)	8 (24,2)	0,613
PSAP, mmHg, mediana (RIC)	39 (31-49)	39 (32-53)	0,333
EA moderada o grave, n (%)	23 (15,0)	3 (9,1)	0,345
SLG, %, mediana (RIC) (n=82)	-11,1 (-9,1 – -14,1)	-14,1 (-10,1 – -18)	0,072

AI: aurícula izquierda; DE: desviación estándar; DFDVI: diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo; DFDVIi: diámetro de fin de diástole del ventrículo izquierdo indexado a superficie corporal; DFSVI: diámetro de fin de sístole del ventrículo izquierdo; DFSVIi: diámetro de fin de sístole del ventrículo izquierdo indexado a superficie corporal; EA: estenosis aórtica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PSAP: presión sistólica arteria pulmonar; RIC: rango intercuartílico; SLG: strain longitudinal global. VD: ventrículo derecho

Tabla 3. Diferencias en variables ecocardiográficas entre hombres y mujeres con CA-TTR al momento del diagnóstico

Resonancia cardiaca (n=108)	Hombres (n=93)	Mujeres (n=15)	p
FEVD, %, mediana (RIC)	50 (42-61)	62 (48-71)	0,031
Máximo espesor, mm, media ± DE	18,7 ±3,1	16,4 ±3,4	0,013
FEVD, %, media ± DE	47 ±13	56 ±13	0,011
T1 mapping, mseg, media ± DE	1118 ±50	1108 ±72	0,582
VEC, %, mediana (RIC)	48 (41-53)	48 (33-58)	0,913

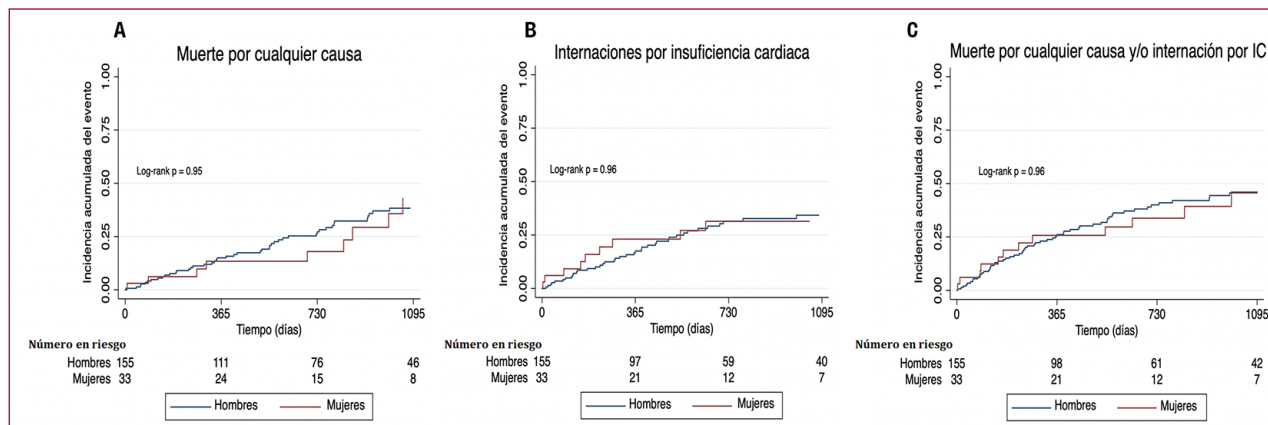
DE: desviación estándar; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RIC: rango intercuartílico; VEC: volumen extracelular

DISCUSIÓN

En esta cohorte observacional, con datos locales, describimos las diferencias en la presentación clínica, las características imagenológicas al diagnóstico y la evolución de pacientes con diagnóstico de CA-TTR según el sexo. El primer punto para destacar es el marcado predominio masculino (82 %) observado en nuestra cohorte. Este resultado es consistente con los datos epidemiológicos previamente reportados para esta entidad. Estudios

realizados en poblaciones europeas y norteamericanas han comunicado proporciones similares, (19-24), con cierta variabilidad entre series. La menor prevalencia de mujeres fue reportada en 2022 en el registro internacional THAOS, donde, sobre un total de 1386 pacientes, solo el 6 % correspondían al sexo femenino (20) Por otro lado, la mayor prevalencia fue reportada recientemente, en enero de 2026 con datos del registro de CA-TTR de Galicia, España, donde sobre un total de 385 pacientes, el 24,7 % fueron mujeres. (22)

Fig. 2. Curvas de Kaplan–Meier para: A) mortalidad por cualquier causa, B) internaciones por insuficiencia cardíaca y C) el evento combinado de mortalidad por cualquier causa y/o internación por insuficiencia cardíaca, según sexo.



En nuestra población, las mujeres fueron diagnosticadas a una edad significativamente mayor que los hombres, hallazgo que también ha sido reportado de manera consistente en series internacionales previas. (19-21,24) Existen hipótesis que afirman que la menor proporción de mujeres y el diagnóstico a una edad más tardía podrían explicarse por cuestiones hormonales, particularmente por el rol protector de los estrógenos sobre el miocardio y el metabolismo de la transtiretina. Estudios experimentales han sugerido que los estrógenos podrían estabilizar el tetrámero de transtiretina y reducir su propensión a la disociación y posterior depósito amiloide, lo que retrasaría la aparición de manifestaciones clínicas en mujeres. (25) En este contexto, se ha planteado que la disminución de los niveles de estrógenos tras la menopausia podría contribuir a una mayor susceptibilidad al compromiso cardíaco y a la progresión de la enfermedad, lo que podría explicar, al menos parcialmente, el diagnóstico a edades más avanzadas en este grupo. (17)

A su vez, tanto el ecocardiograma como la resonancia magnética cardíaca mostraron que las mujeres presentaron un menor grado de engrosamiento parietal en comparación con los hombres. Estos hallazgos también podrían sugerir que las mujeres presentan, al momento del diagnóstico, un fenotipo “menos infiltrativo”, lo que podría interpretarse como una expresión más temprana o una progresión más lenta de la enfermedad. Sin embargo, varios grupos, entre ellos el del Centro Nacional de Amiloidosis de Londres, han enfatizado en la importancia de revisar los algoritmos diagnósticos tradicionales, donde la sospecha diagnóstica se basa en espesores septales mayores a 12 mm en el ecocardiograma. (26) En este sentido, plantean la importancia de indexar los valores de espesor septal a la superficie corporal para así evitar el subdiagnóstico en mujeres. (21,27) Apoyando esta teoría, en nuestra cohorte no hubo diferencias en los valores de espesor

septal y de pared posterior luego de indexar dichos valores a la superficie corporal de los pacientes. Sin embargo, la indexación de valores de espesores septales no se encuentra aún dentro de las recomendaciones en las guías de práctica clínica ecocardiográficas más reconocidas a nivel mundial. (28) Como dato adicional, en nuestra cohorte un 12 % de las mujeres presentó un espesor septal <12 mm, lo que apoya la teoría de que los algoritmos diagnósticos y criterios ecocardiográficos clásicos podrían contribuir a un cierto subdiagnóstico de la patología en mujeres.

En relación con el compromiso de la función miocárdica al momento del diagnóstico, en contraste con otros estudios en los que las mujeres presentaron una mayor fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiografía, (20,27,29) en nuestra cohorte no observamos diferencias estadísticamente significativas entre sexos, probablemente debido a la falta de poder del estudio. No obstante, se evidenció una tendencia a valores más preservados de *strain* longitudinal global en mujeres, una herramienta reconocida como más sensible para la detección precoz de disfunción miocárdica, particularmente en esta entidad. (30) Por otro lado, la resonancia magnética cardíaca mostró fracciones de eyección del ventrículo izquierdo y derecho significativamente mayores en mujeres, lo que refuerza la hipótesis de una afectación funcional menos avanzada al momento del diagnóstico. La resonancia magnética cardíaca es la técnica patrón para la evaluación de la función ventricular sistólica y podría ser más precisa para caracterizar la función ventricular en esta población de pacientes con CA-TTR. Asimismo, en el subgrupo de pacientes con resonancia cardíaca, no se observaron diferencias en la fracción de eyección y *strain* longitudinal global medidos por ecocardiografía, descartando que los hallazgos observados se deban a una selección particular de pacientes. Hasta el momento, la información disponible acerca de las diferencias

entre sexos en los hallazgos de resonancia magnética cardíaca es escasa, por lo que nuestro estudio agrega información útil al respecto.

En nuestra cohorte, solo una proporción reducida de pacientes recibió tratamiento específico modificador del curso de la enfermedad, sin observarse diferencias significativas entre hombres y mujeres. Esto puede explicarse, en primer lugar, por tratarse de una cohorte histórica, en la cual los primeros pacientes fueron diagnosticados a partir del año 2010, mientras que las terapias específicas para la CA-TTR se encuentran disponibles en nuestro país recién a partir de los últimos años. En segundo lugar, se trata de una población de edad avanzada, en la cual la indicación de tratamientos de alto costo debe evaluarse de manera individual y, en muchos casos, no resulta costo-efectiva. Además, las limitaciones económicas propias de nuestro sistema de salud constituyen un factor adicional que condiciona el acceso a este tipo de terapias.

A pesar de las diferencias en la edad al diagnóstico y en las características imagenológicas descritas, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad ni en las internaciones por insuficiencia cardíaca durante el seguimiento entre hombres y mujeres. Este hallazgo podría explicarse por el reducido número de mujeres incluidas en la cohorte y por la baja proporción de pacientes que recibieron tratamiento específico modificador del curso de la enfermedad, lo que limita el poder estadístico para detectar diferencias en los desenlaces clínicos. La evidencia disponible respecto al impacto del sexo en el pronóstico de la CA-TTR continúa siendo contradictoria, con algunos estudios que reportan peor evolución en varones y otros, más actuales, que no encuentran diferencias significativas entre ambos sexos, (17) en concordancia con nuestros resultados.

Finalmente, nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional, y retrospectivo, con las limitaciones inherentes a este tipo de diseño. En segundo lugar, el número de mujeres fue bajo, lo que condiciona la interpretación de los análisis comparativos entre sexos. Asimismo, no todos los pacientes contaron con una caracterización genética completa, lo que podría haber condicionado la clasificación del tipo de CA-TTR en algunos casos. Por último, la proporción de pacientes bajo tratamiento específico fue reducida y, como se mencionó previamente, muchos pacientes fueron diagnosticados en la era previa a los tratamientos específicos, lo que impide evaluar adecuadamente el impacto del sexo en la respuesta terapéutica.

CONCLUSIONES

En esta cohorte nacional de pacientes con CA-TTR, las mujeres fueron diagnosticadas a mayor edad y presentaron menor compromiso miocárdico estructural y funcional al momento del diagnóstico. Sin embargo, estas diferencias no se tradujeron en un impacto significativo en la evolución clínica durante el seguimiento.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med (Lond)* 2018;18(Suppl 2):s30–5. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-s30>
- Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019;12:e006075. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006075>
- Fontana M, Ćorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:2345–56. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.023>
- Laires PA, Li X, Uday AM, Quarta CC, Silva AM. Prevalence and incidence of amyloid transthyretin amyloidosis in the USA: insights from claims databases and electronic health records. *Open Heart* 2025;12:e003781. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2025-003781>
- Costabel JP, Pérez de Arenaza D, Ballari FN, Decotto S, Diez M, Grancelli H, y cols. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía amiloidótica. *Rev Argent Cardiol* 2025;93 (Suplemento 4): 1-41. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v93.s4>
- Brito D, Albrecht FC, de Arenaza DP, Bart N, Better N, Carvajal-Juarez I, et al. World Heart Federation Consensus on Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy (ATTR-CM). *Glob Heart* 2023;18:59. <https://doi.org/10.5334/gh.1262>
- Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689>
- Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024;390:132-42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2305434>
- Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2025;392:33-44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409134>
- 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;36:2585–94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv338>
- AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, Fayyaz AU, Askew JW, McKie PM, et al. Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2021;6:1267-74. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3070>
- Decotto S, Fernández Villar G, Llamedo MC, Villanueva E, Pérez de Arenaza D, Lucas L y cols. Prevalencia de amiloidosis cardíaca por transtiretina en pacientes internados por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y engrosamiento septal. *Medicina (B Aires)* 2024;84:823-30.
- 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;74:2638–51. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.09.056>
- 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;71:463–4. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.037>

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;94:71–8. <https://doi.org/10.24875/ACM.22000074>.
16. Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2872–91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.003>
17. Aimo A, Panichella G, Garofalo M, Gasparini S, Arzilli C, Castiglione V, et al. Sex differences in transthyretin cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev* 2024;29:321–30. <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10339-w>.
18. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310:2191–4. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
19. Zaroui A, Lafont C, Kharoubi M, Audureau E, Bézard M, Hentati M, et al. Men and women differ with regard to the prevalence, phenotype, and prognosis of wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Amyloid* 2025;32:255–66. <https://doi.org/10.1080/13506129.2025.2507921>.
20. Campbell CM, LoRusso S, Dispenzieri A, Kristen AV, Maurer MS, Rapezzi C, et al. Sex Differences in Wild-Type Transthyretin Amyloidosis: An Analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Cardiol Ther* 2022;11:393–405. <https://doi.org/10.1007/s40119-022-00265-7>.
21. Patel RK, Ioannou A, Razvi Y, Chacko L, Venneri L, Bandera F, et al. Sex differences among patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy - from diagnosis to prognosis. *Eur J Heart Fail* 2022;24:2355–63. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2646>.
22. Enríquez-Vázquez D, Barge-Caballero G, Porto-Souto M, López-Pérez M, López-López A, González-Babarro E, et al. Clinical presentation and prognosis of transthyretin cardiac amyloidosis according to gender. Analysis of the Galician registry of cardiac amyloidosis (AMIGAL). *Med Clin (Barc)* 2026;166:107242. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2025.107242>.
23. Ochi Y, Kubo T, Baba Y, Sugiura K, Ueda M, Miyagawa K, et al. Wild-Type Transthyretin Amyloidosis in Female Patients - Consideration of Sex Differences. *Circ Rep* 2021;3:465–71. <https://doi.org/10.1253/circrep.CR-21-0067>.
24. Zampieri M, Argirò A, Allinovi M, Tassetti L, Zocchi C, Gabriele M, et al. Sex-related differences in clinical presentation and all-cause mortality in patients with cardiac transthyretin amyloidosis and light chain amyloidosis. *Int J Cardiol* 2022;351:71–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.12.048>
25. Gonçalves I, Alves CH, Quintela T, Baltazar G, Socorro S, Saraiva MJ, et al. Transthyretin is up-regulated by sex hormones in mice liver. *Mol Cell Biochem* 2008;317:137–42. <https://doi.org/10.1007/s11010-008-9841-2>.
26. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic Criteria and Appropriate Utilization. *J Card Fail* 2019;25:854–65. <https://doi.org/10.1007/s12350-021-02711-w>
27. Aimo A, Tomasoni D, Porcari A, Vergaro G, Castiglione V, Passino C, et al. Left ventricular wall thickness and severity of cardiac disease in women and men with transthyretin amyloidosis. *Eur J Heart Fail* 2023;25:510–4. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2824>.
28. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Thoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;32:1–64. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2018.06.004>.
29. Takashio S, Yamada T, Nishi M, Morioka M, Fujiyama A, Nakashima N, et al. Sex-related differences in the clinical characteristics of wild-type transthyretin amyloidosis cardiomyopathy. *J Cardiol* 2022;79:50–7. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2021.10.007>.
30. Kafil TS, Canova TJ, Wang TKM, Klein AL. Advances in echocardiography for cardiac amyloidosis and restrictive cardiomyopathies. *Curr Opin Cardiol* 2026;41:50–9. <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000001263>.