



Actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la amiloidosis cardiaca por transtiretina: una entidad subestimada

Update on the diagnostic and therapeutic approach to transthyretin cardiac amyloidosis: an underestimated entity



¹ Dr. Víctor M. López Barrios

Investigador independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0004-6139-9358>

² Dra. Melissa M. Chacón Quirós

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0009-7223-3501>

³ Dra. Fiorella Apuy Rodríguez

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0006-2538-0814>

⁴ Dr. Manuel Eduardo Sáenz Madrigal

Centro Médico La Dolorosa, San José, Costa Rica

<https://orcid.org/0009-0008-2546-4174>

Recibido
18/04/2024

Corregido
15/05/2024

Aceptado
25/06/2024

RESUMEN

La amiloidosis cardiaca (AC) es una condición grave que afecta la función cardíaca debido al depósito anormal de amiloide. Esta puede ser causada por diferentes tipos de proteínas, siendo las más comunes las cadenas ligeras (AL) y la transtiretina (ATTR) en sus formas hereditaria (ATTRv) y no hereditaria (ATTRwt). La variante ATTRwt es la más prevalente, y su diagnóstico temprano constituye un desafío debido a la variabilidad de las manifestaciones clínicas y la falta de pruebas diagnósticas específicas. Así, el fenotipo clásico de la AC es la falla cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF). La sospecha diagnóstica se basa en hallazgos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos, reservando la resonancia magnética, la gammagrafía con bifosfonatos y la determinación del componente monoclonal en sangre y orina para la confirmación. Además, los trastornos del ritmo cardíaco, el síncope y la valvulopatía aórtica son también manifestaciones frecuentes de la AC. Seguidamente, el tratamiento comprende la atención de las complicaciones cardíacas (de soporte) y del proceso amiloidogénico (específico). Cabe destacar que los recientes avances en el proceso diagnóstico y las nuevas terapias disponibles se traducen en mejoras en el pronóstico de los pacientes. La presente revisión tiene como objetivo sintetizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de la AC-ATTR.

PALABRAS CLAVE: amiloidosis cardiaca; transtiretina; falla cardiaca; diagnóstico;



tratamiento.

ABSTRACT

Cardiac amyloidosis (CA) is a serious condition that affects heart function due to the abnormal deposition of amyloid. It can be caused by different types of proteins, with the most common being light chains (AL) and transthyretin (ATTR) in its hereditary (ATTRv) and non-hereditary (ATTRwt) forms. The ATTRwt variant is the most prevalent, and its early diagnosis poses a challenge due to the variability of clinical manifestations and the lack of specific diagnostic tests. Thus, the classic phenotype of CA is heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). Diagnostic suspicion is based on clinical, electrocardiographic, and echocardiographic findings; with magnetic resonance imaging, bone scintigraphy with bisphosphonates, and determination of monoclonal components in blood and/or urine reserved for confirmation. Additionally, cardiac rhythm disorders, syncope, and aortic valve disease are also frequent manifestations of CA. Treatment involves managing cardiac complications (supportive care) and the amyloidogenic process (specifically). It is worth noting that recent advances in diagnostic processes and new therapies available translate into improvements in patient prognosis. This review aims to synthesize the diagnostic and therapeutic approach to ATTR-CA.

KEYWORDS: cardiac amyloidosis; transthyretin; heart failure; diagnosis; treatment.

¹ Médico general, graduado de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18760](#). Correo: vmlopezbarrios@gmail.com

² Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18738](#). Correo: meliddachacong@gmail.com

³ Médica general, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED18693](#). Correo: fiopuy@gmail.com

⁴ Médico especialista en cardiología, cardiología intervencionista y hemodinamia, graduado de la Universidad Autónoma de México (UAM) y Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: [MED1705](#). Correo: academiaccsm@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Amiloidosis es un término genérico que abarca un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el depósito patológico, en el intersticio de los tejidos, de amiloide, un material de bajo peso molecular, insoluble, de origen proteico y resistente a la proteólisis, que provoca una alteración en la estructura y función de múltiples órganos (1). La fisiopatología implica la desnaturalización, escisión o una producción exagerada de proteína anormal, que finalmente adopta la conformación en lámina β -antiparalela, creando fibras de amiloide, fibras que presentan una característica histológica patognomónica de birrefringencia verde bajo luz polarizada al teñirse de rojo Congo (2).

En el corazón, el depósito de amiloide se denomina amiloidosis cardiaca (AC), y es causante de miocardiopatía restrictiva y falla cardiaca, trastornos en la conducción, deterioro de la calidad de vida y muerte (3). Así, aunque se han identificado alrededor de 40 proteínas que pueden desencadenar esta enfermedad, la gran mayoría de los casos, más del 98%, se relacionan solo con dos: las cadenas ligeras (ALs), derivadas de una proliferación clonal anormal, y la transtiretina (ATTR), proteína sintetizada en el hígado, anteriormente llamada prealbúmina, que está involucrada en el transporte de la tiroxina y la proteína de unión al retinol. Esta última, a su vez, se diferencia en una forma hereditaria (ATTRv) y una forma no hereditaria o *wild type* (ATTRwt) (1,4).

Tradicionalmente, se ha considerado la AC-AL como la forma más frecuente de AC; no

obstante, el mejor conocimiento de la enfermedad ha permitido saber que la AC-ATTRwt, entidad hasta hace poco infradiagnosticada, es en realidad el subtipo más prevalente. Cabe destacar que la proteína amiloide puede infiltrar otros órganos, pero la afectación cardíaca es la principal determinante de la supervivencia. Después del diagnóstico, la media de supervivencia en pacientes no tratados es baja: 2.5 años para la variante ATTRv y 3.6 años para la ATTRwt (1,4). El pronóstico depende de la edad del paciente, del tiempo desde el inicio de la enfermedad hasta el diagnóstico, de la mutación amiloidogénica y del fenotipo clínico.

Seguidamente, el diagnóstico temprano representa uno de los principales desafíos en el manejo de la AC, dado su potencial para mimetizar otros trastornos y la escasez de pruebas diagnósticas específicas ampliamente disponibles. Esto subraya la necesidad de mantener un alto nivel de sospecha clínica y reconocer los signos sugestivos (3,5). No obstante, a pesar de que el 70% de los casos de amiloidosis sistémica presentan afectación cardíaca, solo el 20% es diagnosticado por cardiólogos, lo que se traduce como una posible brecha significativa en el reconocimiento de esta entidad (6).

Recientemente, el entusiasmo por AC-ATTR ha crecido debido a tres áreas de avance simultáneas. Imágenes cardíacas precisas, que han permitido prescindir de la biopsia miocárdica confirmatoria, estrategias de diagnóstico que han rescatado pacientes con falla cardíaca subdiagnosticados, y nuevas terapias que, en conjunto, han mejorado el reconocimiento y tratamiento de la AC. Esto se ha asociado en muchos casos a un beneficio pronóstico (4,7). Así, el objetivo de este artículo de revisión es llevar a cabo una síntesis

actualizada del abordaje diagnóstico y terapéutico de la AC-ATTR.

MÉTODO

Para el presente artículo se llevó a cabo una revisión bibliográfica, actualizada y detallada, que abarcó un total de 25 fuentes bibliográficas. Esta recopilación consistió en: 04 estudios clínicos (02 aleatorizados y 02 observacionales) y 21 artículos de revisión, en idioma inglés o español, y con una antigüedad no mayor a los cinco años. En la búsqueda se emplearon bases de datos como PubMed, Embase, Cochrane y Google Scholar; además, se utilizaron palabras clave como “amiloidosis”, “amiloidosis cardíaca”, “transtiretina”, “falla cardíaca”, “AL”, “ATTR”, “diagnóstico” y “tratamiento”, junto con sus equivalentes en inglés. Se excluyeron artículos que no se consideraron pertinentes para el tema en estudio y aquellos con más de cinco años de antigüedad.

¿CUÁNDO PENSAR EN AMILOIDOSIS CARDIACA?

El abordaje diagnóstico de la AC-ATTR implica dos procesos: la sospecha y la confirmación. La sospecha se establece con base en hallazgos sugestivos de la enfermedad (también llamados *red flags*) aportados por la historia clínica, el examen físico, el electrocardiograma (ECG), el ecocardiograma transtorácico (ETT) y la resonancia magnética cardíaca (RMC); mientras que la confirmación incluye la tipificación del amiloide, lo cual es crucial para orientar adecuadamente el tratamiento (1,7).

La AC-ATTR suele ser diagnosticada erróneamente, requiriendo de hasta 17 visitas al hospital por paciente para llegar al

diagnóstico correcto (5). Su presentación clínica es variable, en especial en el caso de la variante ATTRv. La manifestación más frecuente es la falla cardiaca con aumento en el grosor de la pared del ventrículo izquierdo, llenado diastólico comprometido y función sistólica longitudinal afectada. Así, la disnea de esfuerzo, la fatiga, la debilidad y los edemas podálicos son los síntomas más comunes. No obstante, estos a menudo se malinterpretan como síntomas inespecíficos debidos al envejecimiento (8). Clásicamente, la mayoría de los pacientes con AC-ATTRwt suelen ser hombres, mayores de 60 años y con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada (>50%), pero hasta el 40% de los pacientes pueden presentarse con una FEVI inferior al 50%. Un grupo español encontró, en pacientes >60 años con engrosamiento ventricular izquierdo (>12 mm) ingresados por falla cardiaca, una prevalencia de AC-ATTRwt del 13% en el caso de pacientes con FEVI conservada y del 11% en el caso de FEVI disminuida (1). Por su parte, la AC-ATTRv se presenta en individuos más jóvenes y exhibe una mayor variabilidad en la predominancia de género dependiendo de la variante específica de la proteína TTR (5).

Otras de las manifestaciones con las que puede debutar esta patología son los trastornos del ritmo cardíaco, el síncope y la valvulopatía aórtica. El depósito de amiloide se observa hasta en el 16% de los pacientes con estenosis aórtica (EAO) degenerativa; principalmente, del tipo de bajo flujo y bajo gradiente producto de la caída en el volumen sistólico (4,5); mientras que la fibrilación auricular (FA) y la enfermedad del nodo AV son las manifestaciones electrofisiológicas más frecuentes. La prevalencia de la FA oscila

entre el 10-60%, y la del bloqueo AV de primer grado entre 43-49%, siendo común su progresión y la necesidad de implantar un marcapaso. Lo anterior es consecuencia tanto del depósito de amiloide en el tejido cardíaco como del aumento crónico de la presión intra-auricular izquierda (9).

Seguidamente, la AC suele presentarse en el contexto de una constelación de signos y síntomas extracardiacos que son extremadamente útiles para sospechar de la enfermedad, sobre todo ante imágenes cardíacas con hallazgos sugestivos. En esta entidad, y en especial su forma ATTRwt, es típico el antecedente de conectivopatías, entre las que destacan el síndrome del túnel carpiano, la estenosis del canal lumbar, la enfermedad de Dupuytren, la tendinopatía del manguito rotador y la ruptura del tendón del bíceps braquial (signo de Popeye), que anteceden el diagnóstico de la cardiopatía en 5 a 10 años (1,7). Otros hallazgos, aunque menos frecuentes, son: hematomas y decoloración de la piel, cutis laxa, macroglosia, sordera, opacidades vítreas y distrofia de la córnea en rejilla, polineuropatía autonómica o sensorial, disfunción intestinal y falla renal con proteinuria. Así, la valoración de una sospecha de AC-ATTR siempre debe incluir una revisión exhaustiva de los antecedentes del paciente y un examen físico detallado (4,7).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN AC-ATTR

Incluso en la era actual de las imágenes cardíacas, el ECG continúa siendo una prueba fundamental para orientar la sospecha de AC-ATTR. Los hallazgos más frecuentes, observados en hasta el 70% de los pacientes, son el índice de Sokolow-Lyon ≤ 1.5 mV y el patrón de pseudoinfarto

(ondas Q patológicas en ≥ 2 derivaciones consecutivas en ausencia de historia previa de infarto al miocardio) (1). Tradicionalmente, el patrón de bajos voltajes del complejo QRS se ha considerado el sello electrocardiográfico de la AC. Esto se debe a que la relación lineal entre la masa ventricular izquierda y el voltaje del QRS en el ECG no se mantiene en la AC, dado que dicho aumento de masa se da a expensas del depósito de amiloide en lugar de una verdadera hipertrofia del cardiomiocito. Sin embargo, su prevalencia varía considerablemente (8-43% dependiendo de la derivación), siendo poco sensible para identificar la AC (5,8). Si bien su ausencia no descarta el diagnóstico de AC, su presencia orienta la sospecha. Por otra parte, el ETT juega un papel fundamental en el proceso diagnóstico de la AC-ATTR, brindando información tanto morfológica como funcional. En ese sentido, los hallazgos morfológicos clásicos son: engrosamiento del ventrículo izquierdo, derecho, septo interauricular y válvulas atrioventriculares, aspecto granulado brillante del miocardio (no patognomónico), volumen del VI disminuido, dilatación auricular, patrón de llenado del VI de tipo restrictivo (hay disminución en la complianza) y derrame pericárdico (2,5). El engrosamiento concéntrico de las paredes del ventrículo izquierdo (≥ 12 mm), que da lugar a la "pseudo-hipertrofia", es la alteración estructural distintiva de la AC. No obstante, los patrones de afectación asimétrica y de predominio septal no son infrecuentes y representan hasta el 29% de los pacientes. La mayoría de estos hallazgos tienen sus limitaciones, son más frecuentes en estadios avanzados y tienen una precisión diagnóstica baja debido a la pobre sensibilidad (1,5).

Ahora bien, la evaluación de la mecánica miocárdica mediante el Doppler tisular, la deformación miocárdica y la velocidad de deformación (*strain* y *strain rate*, respectivamente) han refinado el reconocimiento de esta entidad. Así, el *strain* longitudinal proporciona una estimación más precisa de la función longitudinal, diferenciando la AC de otras causas de engrosamiento de la pared ventricular, como lo son la cardiomiopatía hipertrófica e hipertensiva (10). La reducción del *strain* longitudinal global (SLG) del VI ($< -15\%$), con el característico patrón de conservación apical o *cherry-on-top* (valores reducidos en segmentos basales y medios, conservados en segmentos apicales), tiene una alta sensibilidad (88%) y especificidad (85%) para identificar la enfermedad, especialmente en estadios precoces, por lo que constituye un marcador precoz de compromiso amiloidótico (67% y 96% de valor predictivo positivo y negativo, respectivamente) (1,8). Si bien la combinación con otros parámetros ecocardiográficos mejora la precisión diagnóstica, no es posible realizar el diagnóstico de AC solo con este estudio, se debe complementar con otras técnicas. Seguidamente, la RMC ha revolucionado el diagnóstico de las cardiomiopatías. Provee una caracterización precisa y detallada del tejido y la morfología cardíaca, y es capaz de distinguir entre la AC y otras entidades hipertróficas. Una de las ventajas que posee sobre los demás métodos diagnósticos es la posibilidad de utilizar la técnica de realce tardío de gadolinio (RTG); siendo un hallazgo característico, casi patognomónico, el depósito difuso de gadolinio en las paredes del ventrículo izquierdo a nivel subendocárdico o transmural asociado con anulación del *pool*

de sangre. Este es preciso en el diagnóstico de la AC (sensibilidad del 86% y especificidad del 92%), y constituye un predictor independiente de peor pronóstico y mortalidad (2,11). Otras características de esta patología son la cinética alterada de gadolinio, el volumen extracelular (VEC) aumentado, y los valores muy elevados en los mapas de T1. Esta técnica, *T1 mapping*, evalúa, píxel por píxel, el tiempo de relajación, y permite estimar el VEC a través de la reconstrucción de las imágenes pre y post exposición al gadolinio, demostrando una alta precisión diagnóstica desde estadios subclínicos (1,12).

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA

Una vez establecida la sospecha, se debe procurar un diagnóstico definitivo y oportuno, dado que el pronóstico del paciente depende, entre otras cosas, del inicio temprano de la terapia. De este modo, la mayoría de los casos de AC son de tipo AL y ATTR, por lo que el algoritmo diagnóstico se centra en identificar estas variantes mediante la centellografía con pirofosfato (PYP), dicarboxipropano difosfonato (DPD) o hidroximetileno difosfonato (HMDP) marcados con tecnecio (^{99m}Tc), la determinación de una proteína monoclonal por inmunofijación en suero y orina (SPIE y UPIE, respectivamente) y el análisis de cadenas libres en suero (11).

La cuantificación de la captación miocárdica del radiotrazador se realiza por medio del análisis semicuantitativo (comparación visual con la captación ósea [costillas] a las 3 horas [grados 0-3]) o cuantitativo (relación corazón-pulmón contralateral [H/CL] a la hora ≥ 1.5) y a las 3 horas ≥ 1.3 post-inyección). La captación en grados 1, 2 y 3 es altamente sensible (>99%), pero no completamente específica (68%) para AC-ATTR. La AC-AL, el infarto

al miocardio (agudo o subagudo), la toxicidad por hidroxicloroquina y formas raras de amiloidosis pueden provocar falsos positivos (11,12). Así, la combinación de una gammagrafía con evidencia de captación grado ≥ 2 , en el contexto de la ausencia de un componente monoclonal verificado por pruebas bioquímicas, permite realizar el diagnóstico de AC-ATTR con una especificidad del 100%, y evita, en el 75% de los pacientes, la realización de estudios histológicos (1).

Consecuentemente, dicho algoritmo diagnóstico presenta cuatro escenarios posibles. En el primero, la centellografía no muestra captación cardíaca (grado 0) y los análisis de proteínas monoclonales son negativos; la probabilidad de AC, en este caso, es baja. Si la sospecha persiste, se sugiere complementar con RMC seguida de biopsia cardíaca o extra-cardíaca. En el segundo, la centellografía muestra captación cardíaca y los análisis de proteínas monoclonales son negativos. Se puede realizar el diagnóstico de AC-ATTR si la captación es de grado 2 o 3; por el contrario, si la captación es grado 1, se requiere de confirmación histológica. En el tercero, la centellografía no muestra captación cardíaca (grado 0), y al menos uno de los análisis de proteínas monoclonales resulta anormal, por lo que se debe descartar prontamente la AC-AL. La RMC permite, en este contexto, confirmar la afectación cardíaca. En el cuarto y último escenario, la centellografía muestra captación cardíaca y al menos uno de los análisis de proteínas monoclonales resulta anormal. Se debe considerar la coexistencia de AC-ATTR con gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS) u otro trastorno hematológico productor de cadenas ligeras libres en suero. Asimismo, también se debe valorar la posibilidad de

AC-AL o de ambas (AC-AL y AC-ATTR), requiriendo, en todo caso, de confirmación histológica (7,11,13) En todos los casos de AC-ATTR, independientemente de la edad, se recomienda secuenciar el gen de transtiretina para evaluar la presencia de variantes genéticas y así poder diferenciar los subtipos ATTRwt y ATTRv (1).

A pesar de los prometedores avances en la tecnología, la demostración histopatológica de los depósitos de amiloide continúa siendo el *gold standard* en el diagnóstico de la AC, sobre todo en aquellos pacientes que no cumplen los criterios para el diagnóstico no-invasivo y la sospecha diagnóstica permanece elevada. Así, la presencia de amiloide se detecta con tinción rojo congo o *Direct Fast Scarlet 4BS* y posteriormente con birrefringencia verde-manzana al exponerlo a luz polarizada (característica patognomónica). Además, la microscopía electrónica demuestra fibras, no ramificadas, de disposición aleatoria con un diámetro aproximado de 7,5-10 nm. La tipificación de dichas fibras puede realizarse a través de técnicas como la inmunohistoquímica, la microdissección con láser o la espectrometría de masas. Por otra parte, en cuanto a la elección del tejido para la biopsia, por razones de seguridad se prefiere, como primera opción, la biopsia de tejido extra-cardíaco (mucosa rectal, grasa abdominal u otros órganos posiblemente afectados, por ejemplo, el hígado), presentando una sensibilidad de 75% y una especificidad del 92% (2,8).

TRATAMIENTO DE LA AC-ATTR

La estrategia terapéutica en AC-ATTR abarca el tratamiento de las complicaciones derivadas de la afectación cardíaca (tratamiento general o de soporte), lo que incluye la falla cardíaca y las arritmias, y el

tratamiento del proceso amiloidogénico subyacente (tratamiento específico) (1,14).

TRATAMIENTO DE SOPORTE

A pesar de que inicialmente la AC exhibe un fenotipo similar al de la falla cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF), la gran mayoría de los fármacos “anti-falla” resultan perjudiciales debido a su fisiopatología única. El uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), betabloqueantes o antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) (con una intención diferente a su acción diurética), carecen, por el momento, de suficiente evidencia científica, pudiendo inclusive causar hipotensión profunda. Asimismo, los bloqueadores de los canales de calcio (BCC) y la digoxina (relativo) deben evitarse, ya que se unen de manera irreversible a las fibrillas de amiloide y pueden causar efectos adversos graves (1,8). De este modo, la piedra angular del manejo sintomático es mantener la euvolemia (restricción de sodio y uso de diuréticos con la precaución de no exacerbar la hipotensión arterial y de deteriorar la perfusión renal).

La torasemida y la bumetanida son los diuréticos de asa preferidos por presentar mayor biodisponibilidad por la vía oral; añadir un ARM, a dosis bajas, al diurético de asa, resulta en una combinación eficaz si se desea conseguir una respuesta diurética mayor. También, es importante educar a los pacientes en las medidas de autocuidado, como el control diario del peso (útil en la detección precoz de descompensaciones) y la restricción hidrosalina (1,14).

La insuficiencia cardíaca puede ser empeorada por la fibrilación auricular, entidad frecuente en la AC-ATTR (presente en el 40-50% de los pacientes al momento del diagnóstico), y su tratamiento resulta desafiante. El control de la frecuencia y el ritmo cardíaco es indispensable en estos pacientes, dado que el gasto depende, en extremo, de la frecuencia cardíaca. Sin embargo, las opciones terapéuticas son limitadas. La literatura posiciona a la amiodarona como el fármaco de primera línea en el control de la respuesta ventricular en la AC, pero es importante destacar la toxicidad extra-cardíaca asociada a esta molécula. Similarmente, el uso de betabloqueantes es igual de controversial que en falla cardíaca y la digoxina, hasta hace poco contraindicada, parece ser segura a dosis bajas y con una estrecha monitorización de sus niveles plasmáticos, de la función renal y los electrolitos (1,8). Por otra parte, la indicación de anticoagulación es independiente del puntaje en la escala de CHA₂DS₂-VASc, y se recomienda incluso en pacientes con ritmo sinusal, si existe evidencia ecocardiográfica de disfunción contráctil de la aurícula izquierda (8,14).

En relación con los dispositivos implantables, el uso de marcapasos permanente sigue las recomendaciones de la población general y se reserva para el bloqueo AV de segundo grado tipo Mobitz II y el bloqueo AV completo, independientemente de la sintomatología. Si bien resulta útil para aliviar los síntomas, esto no se traduce en una mejora de la supervivencia. Además, la disincronía ventricular o la regurgitación tricuspídea inducida por el electrodo de estimulación del ventrículo derecho pueden producir efectos deletéreos sobre la hemodinámica (8,9).

Donnellan *et al.* estudiaron la utilidad de la terapia de resincronización cardíaca (TRC) en la AC-ATTR, evidenciando una mejoría en la sintomatología, la FEVI y la supervivencia. No obstante, la recomendación general es la de instaurar esta terapia siguiendo las indicaciones habituales en falla cardíaca (1,15). Similarmente, la muerte súbita tiene una elevada incidencia en la AC, representando el 25% de todas las muertes por cualquier causa. Ahora, si bien el implante de un dispositivo de estimulación permanente se presenta como una opción terapéutica prometedora, su eficacia es controversial, esto debido a que es más probable que la muerte súbita esté causada por bradiarritmias extremas o disociación electromecánica que por arritmias ventriculares. Además, el desfibrilador automático implantable (DAI) no ha demostrado mejorar la supervivencia en AC-ATTR, por lo que su uso debe seguir las recomendaciones generales, existiendo un claro consenso en prevención secundaria (1,16).

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Por otro lado, el tratamiento específico de la AC-ATTR se dirige contra el proceso de formación del amiloide, la amiloidogénesis. Se distinguen cinco grupos principales de tratamiento: los que suprimen la síntesis de transtiretina, los que estabilizan los tetrámeros de transtiretina e impiden su disociación en unidades de bajo peso molecular, los que eliminan los depósitos de amiloide, la inmunoterapia con anti-TTR y los que inhiben la agregación y disrupción de oligómeros de TTR. El objetivo de estos es revertir el continuo de la enfermedad, restaurando la función cardíaca y mejorando la morbimortalidad (1,17).

En primer lugar, los fármacos que suprimen la síntesis de transtiretina, el patisirán y el inotersén fueron aprobados por la FDA para el tratamiento de la AC-ATTR asociada a neuropatía. El patisirán es un ARN de interferencia pequeño (ARNip) específico contra el ARNm de la transtiretina con utilidad tanto en la ATTRv como en la ATTRwt, ha demostrado beneficios tanto a nivel cardíaco (reducción significativa del grosor del ventrículo izquierdo y los valores del péptido natriurético, e incremento del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo) como de mejoramiento de la calidad de vida (1,18). Seguidamente, el inotersén es un oligonucleótido antisentido (OAS) específico para el ARNm de la transtiretina que puede, al igual que el patisirán, utilizarse en ambos subtipos de ATTR; ha demostrado retrasar la progresión de la polineuropatía, pero no ha evidenciado mejora significativa a nivel cardíaco (1,17). Asimismo, se están llevando a cabo estudios con vutrisirán, eplotersén y CRISPR-Cas9, destacando los resultados prometedores del vutrisirán (HELIOS-B) en el tratamiento de la neuropatía por AC-ATTR (17,19).

En segundo lugar, están los fármacos estabilizadores de ATTR, diflunisal, tafamidis y acoramidis. El tafamidis es el primer fármaco aprobado para el tratamiento específico de la AC-ATTR; actúa uniéndose a la transtiretina en el lugar reservado a la tiroxina, estabilizando el tetrámero e impidiendo su disociación en unidades de bajo peso molecular, lo que finalmente evita su depósito en los tejidos. Tafamidis ha demostrado una mejoría significativa en la morbimortalidad (reducción del 30% y 32% en la mortalidad y en las hospitalizaciones, respectivamente; y mejoras en la calidad de

vida y la sintomatología); no obstante, los pacientes requieren la terapia de por vida y el alto costo sigue siendo prohibitivo para muchos (1,17,20). Por su parte, acoramidis demostró, en un estudio fase tres (ATTRIBUTE-CM), beneficios significativos en relación a la mortalidad, la morbilidad y la función cardíaca. Sin embargo, al momento de esta revisión no cuenta con autorización por parte de las autoridades estadounidenses ni europeas (21). Por último, el diflunisal, un antiinflamatorio no esteroideo (AINES) que ha demostrado estabilización, in vitro, de TTR, con mejoría de parámetros ecocardiográficos y estabilización de biomarcadores. Su evidencia se limita a estudios retrospectivos, por lo que se requieren de ensayos controlados y aleatorizados para confirmar su eficacia y seguridad (14,17). En tercer lugar, se han estudiado otras moléculas como la epigalocatequina-3-galato (catequinas más abundante en el té verde), las tetraciclinas (principalmente la doxiciclina), el ácido tauroursodeoxicólico (TUDCA) y el ácido ursodesoxicólico (UDCA), que actúan promoviendo la eliminación de los depósitos de amiloide y han demostrado, hasta el momento, un beneficio clínico modesto. Similarmente, se están estudiando otras estrategias como los anticuerpos monoclonales humanizados anti-TTR (PRX004 y NI006), que buscan la eliminación de los depósitos de amiloide a través del complemento y de la activación de macrófagos. Un estudio fase dos (NCT05442047) está en proceso (1,17,22).

CONCLUSIONES

Dada la creciente comprensión de la AC y los avances significativos en su diagnóstico y tratamiento, se puede concluir que se está en un momento prometedor en la

lucha contra esta enfermedad, una vez subestimada. La variante ATTRwt es la forma más frecuente de AC-ATTR, y constituye una entidad subdiagnosticada y heterogénea. Para su diagnóstico se requiere de un alto índice de sospecha apoyado en la historia clínica, el examen físico y los estudios de gabinete. Su confirmación, en la mayoría de los casos, puede realizarse sin la necesidad de estudios histológicos, con una gammagrafía con bifosfonatos y evaluando la existencia de un componente monoclonal en sangre y orina. Así, la identificación temprana de la AC-ATTR, gracias a una mayor sospecha clínica y a las mejoras en las pruebas diagnósticas no invasivas, está cambiando el panorama para los pacientes. Su detección temprana acarrea implicaciones terapéuticas importantes. El desarrollo de terapias específicas que abordan el proceso amiloidogénico ofrece nuevas esperanzas en la mejora de la calidad de vida y la supervivencia. Sin embargo, aún quedan desafíos por delante, como la accesibilidad a las herramientas diagnósticas y a las nuevas terapias, y la necesidad de seguir investigando en pro de tratamientos más eficaces y seguros. Aun así, los avances recientes brindan motivos para sentirse optimista en el futuro de la atención de la AC-ATTR.

REFERENCIAS

1. Combarro M, González E, Martínez A, Barge G. Actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. REC CardioClinics. 2022;57(S2):S19-S27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2022.07.006>
2. García J, Rodríguez C. Amiloidosis cardiaca: estudio de caso y revisión bibliográfica. Rev Costarric Salud Pública. 2019;28(1):74-82. Disponible a partir de: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292019000100074&lng=en)
3. Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. Annu Rev Med. 2020;71:203-219. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052918-020140>
4. Kittleson M, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, Nair AP, Nativi-Nicolau J, Ruberg FL. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management. A Scientific Statement from the American Heart Association. 2020;142:e7-e22. DOI: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000792>
5. Porcari A, Fontana M, Gillmore JD. Transthyretin cardiac amyloidosis. Cardiovascular Research. 2022;118:3517-3535. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac119>
6. Gertz M. Cardiac Amyloidosis. Heart Fail Clin. 2022;18(3):479-488. DOI: 10.1016/j.hfc.2022.02.005.
7. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, Burazor I, Caforio ALP, Damy T, Eriksson U, Fontana M, Gillmore JD, Gonzalez-Lopez E, Grogan M, Heymans S, Imazio M, Kindermann I, Kristen AV, Maurer MS, Merlini G, Pantazis A, Pankuweit S, Rigopoulos AG, Linhart A. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J. 2021;42(16):1554-1568. DOI: <https://doi.org/10.1093%2Feurheartj%2Fehab072>.
8. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. ESC Heart Failure. 2019;6:1128-1139. DOI: 10.1002/ehf2.12518
9. Hartnett J, Jaber W, Maurer M, Sperry B, Hanna M, Collier P, Patel DR, Wazni OM, Donnellan E. Electrophysiological Manifestations of Cardiac Amyloidosis. JACC CardioOncology. 2021;3(4):506-515. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaccao.2021.07.010>

10. Martínez F, Báez A. Aportes del ecocardiograma y las técnicas de deformación miocárdica en la amiloidosis cardiaca. Bases de la técnica y hallazgos de utilidad diagnóstica. *Rev Urug Cardiol.* 2023;38:e301-e307. DOI: 10.29277/cardio.38.1.11
11. Pudis M, Bastarrika AG. Papel actual de las técnicas de imagen en la amiloidosis cardiaca. *Medicina Clínica.* 2023;160:121-128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.09.010>
12. Pérez AD, Baratta S, Campisi R, Cerda M, Aguirre A, Villanueva E, Fernández A, Belziti C. Imágenes en la amiloidosis cardiaca. *Rev Argent Cardiol.* 2021;89:253-261. DOI: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i3.20394>
13. Witteles RM, Liedtke M. AL Amyloidosis for the Cardiologist and Oncologist: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC CardioOncology.* 2019;1(1):117-130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.002>
14. Castañía F, Massardo T, Álvarez J, Jalil J, Greig D, McNab P, Llancaqueo M, Jaimovich R. Cardiomiopatía amiloidea por transtiretina: diagnóstico y manejo en la actualidad. *Rev Chil Cardiol.* 2021;40(2):148-160. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602021000200148>
15. Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Kanj M, Saliba WI, Jaber WA. Cardiac Resynchronization Therapy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *JAHA.* 2020;9(14):1-3. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.017335>
16. Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M, Barison A, Vergaro G, Passino C, Panichella G, Sinagra G, Merlo M, Fontana M, Gillmore J, Quarta CC, Maurer MS, Kittleson MM, Garcia-Pavia P, Emdin M. Critical Comparison of Documents from Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis: JACC State-of-the-Art Review. *JACC.* 2022;79(13):1288-1303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.036>
17. Stern LK, Patel J. Cardiac Amyloidosis Treatment. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2022;18(2):59-72. DOI: <https://doi.org/10.14797/mdcvj.1050>
18. Ioannou A, Fontana M, D-Gillmore J. Patisiran for the Treatment of Transthyretin-mediated Amyloidosis with Cardiomyopathy. *Heart Int.* 2023;17(1):27-35. DOI: <https://doi.org/10.17925%2FHI.2023.17.1.27>
19. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, Obici L, Chen C, Badri P, Arum SM, Vest J, Polydefkis M. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid.* 2023;30(1):1-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>
20. Ghoneem A, Bhatti AW, Khadke S, Mitchell J, Liu J, Zhang K, Trachtenberg B, Wechalekar A, Cheng RK, Baron SJ, Nohria A, Lenihan D, Ganatra S, Dani SS. Real-World Efficacy of Tafamidis in Patients with Transthyretin Amyloidosis and Heart Failure. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(6):101667. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101667>
21. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Parvia P, Gibbs S, Grogan M, Hanna M, Hoffman J, Masri A, Maurer MS, Nativi-Nicolau J, Obici L, Poulsen SH, Rockhold F, Shah KB, Soman P, Garg J, Chiswell K, Xu H, Cao X, Lystig T, Sinha U, Fox JC. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2024;390(2):132-142. DOI: 10.1056/NEJMoa2305434.
22. Wu D, Chen W. Molecular mechanisms and emerging therapies in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews.* 2024;29:511-521. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10380-9>
23. Lozano BA, Lambarri IA, Escolar PV, Lluís SI. Aproximación diagnóstica a la amiloidosis cardiaca por transtiretina en un área no endémica. ¿Qué variables no

invasivas orientan a su diagnóstico? Rev Colomb Cardiol. 2021;28(2):197-199. DOI: <https://doi.org/10.24875/rccar.m21000033>

24. Manganelli F, Fabrizi GM, Luigetti M, Mandich P, Mazzeo A, Pareyson D. Hereditary transthyretin amyloidosis overview. Neurol Sci. 2022;43(Suppl 2):595-604. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04889-2>

25. Izumiya Y, Hayashi H, Ishikawa H, Shibata A, Yoshiyama M. How to Identify Transthyretin Cardiac Amyloidosis at an Early Stage. Intern Med. 2021;60(1):1-7. DOI: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5505-20>