



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN / REVIEW

Historia, diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina: una revisión

History, diagnosis, and treatment of transthyretin cardiac amyloidosis: a review

Guido Antoniutti, MD^a✉.

^a Hospital Quironsalud Palmaplanas. Palma de Mallorca, España.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 07/04/2025

Aceptado: 08/10/2025

Keywords:

Amyloidosis; Transthyretin;
Cardiomyopathy; Heart
Failure.

Palabras clave:

Amiloidosis; Transtiretina;
Miocardiopatía;
Insuficiencia cardíaca.

RESUMEN

La amiloidosis por transtiretina es una enfermedad multisistémica producida por el depósito de fibrillas amiloïdes derivadas de la proteína transtiretina (TTR). Cuando este depósito se produce en los tejidos cardíacos se desarrolla la amiloidosis cardíaca por TTR (ATTR-CM). Es una entidad clínica reconocida hace más de 170 años, con la primera descripción de amiloidosis realizada por Virchow en el año 1854 y la posterior descripción de la ATTR-cm en 1908. Ha tenido un gran desarrollo en las últimas dos décadas gracias a la descripción de nuevos métodos diagnósticos y el avance en alternativas terapéuticas. Se han estudiado moléculas que interfieren en el proceso de síntesis, plegamiento y depósito de la TTR en pacientes con ATTR-CM e insuficiencia cardíaca (IC). Las moléculas estabilizadoras de TTR (tafamidis y acoramidis) y silenciadores del gen TTR (vutrisiran) presentaron resultados favorables en calidad de vida y mortalidad de los pacientes con IC, por lo que constituyen las alternativas terapéuticas disponibles a la fecha. Hay estudios en curso con fármacos que interfieren los mismos pasos del proceso fisiopatológico de la TTR y otros novedosos como la edición génica y anticuerpos que favorecen la eliminación de las fibrillas amiloïdes que prometen seguir cambiando el curso de la enfermedad. Esta revisión tiene por objetivo realizar una descripción de la ATTR-CM con especial atención al estado actual y futuro del diagnóstico y tratamiento específico de la enfermedad.

ABSTRACT

Transthyretin amyloidosis is a multisystemic disease resulting from the deposit of amyloid fibrils derived from the transthyretin protein (TTR). When this deposit occurs in cardiac tissues, TTR amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM) develops. This clinical entity was recognized over 170 years ago, with the initial description of amyloidosis by Virchow in 1854 and the definition of ATTR-CM in 1908. Significant progress has been made in the last two decades due to the development of novel diagnostic modalities and advancements in therapeutic alternatives. Molecules that interfere with the synthesis, folding, and deposition process of TTR have been investigated in patients with ATTR-CM and heart failure (HF). TTR stabilizer molecules (tafamidis and acoramidis) and *TTR* gene silencers (vutrisiran) have

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: guidoantoniutti@hotmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.10.003>

e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



shown favorable outcomes in terms of quality of life and mortality in HF patients, representing currently available therapeutic options. Ongoing studies are evaluating drugs that target the same steps in the pathophysiological process of TTR, as well as innovative approaches such as gene editing and antibodies that promote the clearance of amyloid fibrils, which hold promise for further altering the disease course. The objective of this review is to describe ATTR-CM, with special attention to the current and future state of the diagnosis and specific treatment of the disease.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis por transtirretina (ATTR) es una enfermedad multi-sistémica producida por el depósito de fibrillas amiloideas derivadas de la proteína transtiretina (TTR) en los tejidos. Cuando este depósito se produce en los tejidos cardíacos se desarrolla la amiloidosis cardíaca por transtiretina (ATTR-CM). El depósito de fibrillas amiloide en tejidos cardíacos produce múltiples cambios estructurales y funcionales principalmente a nivel miocárdico, el tejido de conducción y los tejidos valvulares. Clínicamente en su evolución natural cursa con empeoramiento progresivo de la calidad de vida y muerte prematura^{1,2}.

La ATTR-CM es una entidad clínica reconocida desde hace mucho tiempo, pero en los últimos años se han producido avances trascendentales en su comprensión, diagnóstico y tratamiento que llevan a una mejoría del pronóstico de los pacientes afectados.

El diagnóstico de la ATTR-CM consta de una fase de sospecha clínica y desarrollo de pruebas que puedan definir el diagnóstico definitivo. Siendo la ATTR una enfermedad sistémica, los signos extra cardíacos son puntos claves en la sospecha inicial. Los hallazgos cardiovasculares permitirán confirmar el compromiso cardíaco, que abarca un amplio abanico de manifestaciones desde trastornos de conducción asintomáticos hasta disfunción ventricular avanzada con insuficiencia cardíaca. El diagnóstico definitivo y confirmación de ATTR-CM ha sido históricamente histopatológico mediante la demostración de la presencia histológica de fibrillas amiloide y la posterior identificación de la proteína TTR. En la actualidad disponemos de pruebas complementarias no invasivas altamente específicas que permiten realizar un diagnóstico preciso de la enfermedad.

La amiloidosis puede ser hereditaria (ATTRv) o adquirida (ATTRwt). En ambos casos, el desarrollo de ATTR-CM por depósito de amiloido provoca alteraciones en el sistema de conducción, rigidez miocárdica, aspecto de hipertrofia, disfunción ventricular diastólica en fases iniciales y sistólica en fases avanzadas, indistinguible clínicamente una de otra. Los pacientes presentan inicialmente síntomas inespecíficos y con su evolución desarrollan insuficiencia cardíaca con astenia, disnea y edemas como síntomas iniciales. La presentación clínica suele ser a edad más temprana en pacientes con ATTRv aunque no puede descartarse de manera clínica la presencia de la forma hereditaria en ninguna etapa de la vida.

El tratamiento ha estado dedicado clásicamente al manejo de los síntomas y signos derivados de la enfermedad, así como a las comorbilidades asociadas; aunque en los últimos años se ha avanzado hacia el tratamiento específico de la enfermedad, dirigido a suprimir la síntesis, estabilizar la proteína TTR y favorecer la eliminación de los depósitos con el fin de mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes con ATTR-CM.

En esta revisión realizamos una descripción histórica de la ATTR-CM, su fisiopatología, y relevamos los avances más recientes en herramientas diagnósticas y terapéuticas que han permitido detectar a los pacientes afectados de manera no invasiva y mejorar tanto la calidad de vida como el pronóstico de los pacientes. Exploramos los mecanismos de acción de los fármacos, los resultados de los principales ensayos clínicos y su impacto en el estado de los pacientes. La presente revisión tiene por objetivo realizar una descripción de la ATTR-CM con especial atención al estado actual y futuro del diagnóstico y tratamiento específico de la enfermedad.

MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión con metodología de investigación cualitativa basada en la revisión y análisis crítico de la literatura científica disponible. Se realizó una búsqueda exhaustiva en literatura publicada en MEDLINE mediante búsqueda en Pubmed de artículos (publicados con anterioridad al 31/01/2025) que reportaran información referente a: (i) Historia y fisiopatología de ATTR-CM, (ii) manifestaciones clínicas y métodos diagnóstico de ATTR-CM y (iii) tratamiento específico y eventos clínicos. A su vez se revisaron referencias en artículos seleccionados de la búsqueda para ampliar el espectro de información. Se incluyeron artículos originales, revisiones y artículos de posicionamiento, así como guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas referentes a la patología. Se descartaron artículos que aportaran información de cohortes no aleatorizadas o casos clínicos con información que en forma aislada no pueda transferirse a conceptos generales. Se realizó un análisis crítico, interpretación y resumen de la información obtenida. No se utilizaron herramientas de inteligencia artificial.

HISTORIA DE LA AMILOIDOSIS CARDÍACA

Si bien existen registros de una enfermedad que producía aumento de la rigidez tisular que podría ser interpretado como

amiloidosis en muestras anatómicas *post mortem* de hígado y bazo que datan del siglo XVII, la primera referencia literaria de la enfermedad aparece en el año 1854 por Rudolf Virchow que usó el término amiloidosis debido a la reacción peculiar del *corpus amylacea* del sistema nervioso central con el yodo³.

En el año 1908 los Dres. Beneke y Bonning realizan la primera descripción histopatológica de compromiso miocárdico primario⁴ y no es hasta el año 1948 que los Dres. Wessler y Freedberg se refieren a la enfermedad como "un tipo distinto, aunque raro, de enfermedad orgánica del corazón en la que se cree que los hallazgos clínicos están relacionados con el depósito variable de amiloide en el pericardio, las válvulas, el miocardio y los vasos sanguíneos más pequeños", haciendo la primera descripción de la amiloidosis cardíaca como entidad clínica aislada⁴.

Una de las claves diagnósticas de la patología es la tinción de rojo congo (anilina) realizada en muestras de tejidos afectados. La primera descripción de la utilidad de la tinción fue realizada en el año 1922 tras la administración de la anilina endovenosa a pacientes con amiloidosis.

La primera descripción de amiloidosis en su forma hereditaria fue realizada en 1952 en Portugal por Corino Andrade al describir un tipo de amiloidosis con agregación familiar, afectación principalmente neurológica y específicamente en nervios periféricos, pero que en su afección multisistémica afectaba en algunos casos también a tejidos cardíacos⁵.

En el año 2005 se realizó uno de los avances más importantes a nivel diagnóstico de la patología tras los trabajos de Perugini et al., quienes describieron un método de diagnóstico no invasivo de ATTR-CM basado en la captación miocárdica en la gammagrafía con pirofosfatos⁶.

Junto con los avances mencionados en el diagnóstico, el tratamiento específico de la ATTR-CM ha presentado significativo desarrollo, habiendo sido publicado en 2018 el primer tratamiento específico que mejoró el pronóstico de pacientes con ATTR-CM con tafamidis que estabiliza el tetramero de TTR⁷.

El desarrollo de métodos diagnósticos y tratamientos en esta enfermedad ha tenido un avance significativo en los últimos años, permitiendo realizar un estudio más detallado y obtener mejoría clínica en los pacientes afectados.

FISIOPATOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La amiloidosis resulta del depósito extracelular de fibrillas compuestas por subunidades de proteínas de bajo peso molecular tí-

picamente visualizadas mediante birrefringencia con luz polarizada de tejidos teñidos con rojo congo. El subtipo ATTR es la forma más común de amiloidosis cardíaca y sobreviene al depósito de TTR, una proteína tetramérica sintetizada en el hígado cuya principal función fisiológica es el transporte de retinol y hormona tiroidea.

La proteína TTR humana es homotetramérica. El ciclo de la proteína TTR en la ATTR inicia con la producción de monómeros en el hígado y en menor cantidad en los plexos coroideos, a partir del gen *TTR*. Cada monómero está compuesto de 8 cadenas β y una corta hélice α de 9 aminoácidos ubicada entre las cadenas. Dos monómeros de TTR se organizan en dímeros mediante puentes de hidrógeno de manera que se obtiene un contacto extenso para el plegamiento de láminas β contribuyendo a la estabilidad de las moléculas. Luego, dos dímeros forman tetrameros principalmente por uniones hidrofóbicas finalizando la conformación globular de la proteína TTR. Si bien la estructura cuaternaria de TTR depende de la interacción entre 4 monómeros idénticos, su conformación es mantenida mediante la interacción dímero-dímero y es por esto que el dímero es considerado la unidad estructural básica de la TTR madura⁸. La TTR tiene la capacidad innata de formar agregados de fibrillas amiloides insolubles. La acumulación de oligómeros de TTR compuestos de 6 a 10 monómeros puede causar toxicidad celular y daño tisular⁹. Las mutaciones puntuales o el efecto de la edad pueden incrementar esta predisposición, dando lugar a las 2 formas clínicas de la ATTR: ATTRv y ATTRwt. En caso de afectación de tejidos cardíacos causarán amiloidosis cardíaca hereditaria (ATTRv-CM) y amiloidosis cardíaca adquirida (ATTRwt-CM), respectivamente^{10,11}.

El depósito de fibrillas amiloides suele producirse de manera sistémica, aunque existen variaciones en los tejidos más afectados según el tipo de proteína responsable de la enfermedad. En la ATTR existe un depósito predominante en tejido nervioso y cardíaco con distinto grado de afectación según se trate de ATTRwt o ATTRv, existiendo una superposición clínica indistinguible entre la ATTRwt y la ATTRv de inicio tardío.

La ATTR-CM puede presentarse dentro de un síndrome de afectación multisistémica o como un cuadro de afectación clínica exclusivamente cardiológica.

El espectro fenotípico a nivel cardiológico incluye característicamente alteraciones de la conducción auriculoventricular, estenosis aórtica (EAo), aumento de espesores ventriculares, disfunción diastólica, aumento del tamaño de las aurículas y, en fases avanzadas, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFE-Vlp) o reducida (ICFEVlr) con todo el espectro de complicaciones y evolución clínica que este síndrome conlleva. Especial mención merece la alta prevalencia de fibrilación auricular en estos pacientes debido a su alto riesgo trombótico, con una incidencia que al-

canza el 15,2% en un seguimiento a 34,5 meses y una incidencia de ictus de 6,05% en 34,5 meses de seguimiento. Si bien se trata de una enfermedad con herencia autosómica dominante, la penetrancia es variable y según datos publicados la ATTRv-CM es más frecuente en hombres (65,2%) que, en mujeres, siendo este uno de los puntos de incertidumbre y área de investigación como determinantes de la heterogeneidad fenotípica^{12,13}.

Las manifestaciones extracardíacas pueden ser múltiples, aunque por lo característico y la frecuencia que presentan las principales asociaciones científicas en cardiología como son la Sociedad Europea de Cardiología (ESO)¹⁴ y el Colegio Americano de Cardiología (ACC)¹⁵, respectivamente han descrito una serie de hallazgos como "banderas rojas" y "claves clínicas" en el proceso diagnóstico de ATTR-CM (tabla 1).

Siendo que se trata de una enfermedad multisistémica con síntomas inespecíficos y afectación clínica variable, es necesario mantener un alto índice de sospecha para realizar las pruebas complementarias que permitan confirmar el diagnóstico. Las banderas rojas y claves clínicas mencionadas previamente son el punto de partida para sospechar el diagnóstico de amiloidosis.

Realizar un diagnóstico temprano es especialmente importante para instaurar el tratamiento específico ya que la terapéutica es más efectiva en las etapas tempranas de la enfermedad^{16,17}.

El diagnóstico de ATTR-CM sobrevendrá tras la sospecha de amiloidosis, confirmación de compromiso cardíaco y confirmación de TTR como responsable de la misma. Existe la necesidad de descartar la amiloidosis producida por acúmulo de cadenas ligeras monoclonales (AL) ya que junto con ATTR son las dos principales causas de amiloidosis cardíaca con amplia diferencia en pronóstico y claras diferencias en el tratamiento.

Si bien clásicamente el diagnóstico ha sido histopatológico demostrando la infiltración tisular con material amiloide mediante la birefringencia en tinciones con rojo congo⁶, este método ha quedado reservado para situaciones especiales en las que el diagnóstico no invasivo no es concluyente.

Tanto la ESC como el ACC coinciden que ante la sospecha clínica y mediante estudios complementarios como el electrocardiograma (ECG), el ecocardiograma transtorácico (ETT) y la resonancia magnética cardíaca (RMNC), se debe continuar con un abordaje diagnóstico de confirmación no invasivo de ATTR-CM. Inicialmente, la realización de test hematológicos (relación de cadenas ligeras kappa/lambda e inmunofijación en sangre y orina) permitirán confirmar o descartar la presencia de una gammapatía monoclonal que deberá completar su estudio hematológico en caso de existir^{14,15}.

Se debe realizar una gammagrafía planar y de emisión de fotón único (SPECT) con radiotrazadores (99m-tecnecio-pirofosfato o ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico o difosfonato de hidroximetilo) que permitirá demostrar en forma temprana el depósito de TTR en el miocardio, incluso en pacientes asintomáticos sin manifestaciones en ETT ni RMNC¹⁸. La afectación miocárdica debe definirse según el grado de captación miocárdica de radiotrazador en gammagrafía planar (0: ausencia con captación ósea normal; 1: inferior a la captación ósea; 2: similar a la captación ósea; 3: superior a la captación ósea) y debe complementarse con el SPECT para confirmar que se trata de captación miocárdica. Mientras que los grados 2-3 permitirán confirmar la enfermedad, tanto el grado 0 como 1 deben tratarse con criterio clínico en caso de alta sospecha de ATTR-CM. La captación en grado 0 sugiere que la ATTR-cm es muy poco probable, aunque en escenario de alta sospecha clínica podrá complementarse con RMNC y biopsia de ser sugestiva esta última. El grado 1 no permite confirmar ni descartar por lo que la biopsia de tejido afectado (biopsia endomiocárdica o extracardíaca) deberá realizarse para completar el estudio diagnóstico.

Como fue mencionado previamente, ante el diagnóstico de ATTR-CM la diferenciación entre ATTRv y ATTRwt no podrá realizarse por los hallazgos clínicos ni estudios de imagen, por lo que se requiere la realización de un test genético con secuenciación del gen *TTR* e interpretación de la patogenicidad de las variantes halladas según estándares definidos internacionalmente¹⁹. A la fecha se han descrito 147 variantes clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas²⁰ que definirán el diagnóstico de ATTRv, permitiendo adaptar las estrategias terapéuticas y realizar un cribado familiar a partir del paciente diagnosticado con ATTR-CM.

TRATAMIENTO

Al referirnos al tratamiento de la enfermedad debemos considerar dos aspectos diferentes:

- El tratamiento de las comorbilidades y complicaciones de la enfermedad, mencionadas previamente. Los aspectos terapéuticos de situaciones clínicas específicas exceden el objetivo de esta revisión y deberán realizarse según estándares y guías de práctica clínica.
- El tratamiento específico, considerado como la interferencia en la fisiopatología del daño tisular por las fibrillas amiloides, al que haremos referencia en esta revisión.

Como fue mencionado previamente, el plegamiento anómalo de TTR y su depósito en tejidos cardíacos puede sobrevenir sobre TTR normales o por alteraciones genéticas en el gen *TTR* desarrollando ATTRwt-CM y ATTRv-CM, respectivamente.

ESC		ACC					
Cardíaca		Extracardíaca		Cardíaca		Extracardíaca	
Clínica	- Hipotensión o normotensión si previamente hipertenso	- Polineuropatía - Disautonomía - Sordera - Síndrome de túnel carpiano bilateral - Ruptura tendón bíceps - Estenosis canal lumbar - Depósitos vítreos - Historia familiar	Clínica	- Fatiga - Síntomas de IC - Historia familiar de IC	Músculo-oesquelético	- Síndrome de túnel carpiano bilateral - Estenosis canal lumbar/cervical - Ruptura espontánea tendón bíceps - Reemplazo de cadera o rodilla	
ECG	- Patrón de pseudoinfarto - Bajo voltaje de QRS para el grado de hipertrofia VI. - Trastorno de conducción AV.		ECG	- Enfermedad del sistema de conducción / Marcapasos - FA - Patrón de pseudo-infarto - Voltaje de QRS bajo para el grado de espesor parietal VI en imágenes	Neurológico	- Neuropatía periférica - Historia familiar de neuropatía - Disfunción autonómica - Intolerancia medicación antihipertensiva vasodilatadora - Hipotensión ortostática - Gastroparesia - Incontinencia urinaria - Disfunción eréctil	
Laboratorio	- Aumento desproporcionado de NT-proBNP para el grado de IC. - Niveles persistentemente elevados de troponina		Imagenes	- Incremento de espesor parietal VI - Disfunción diastólica grado 2 o superior - Reducción del SGL con patrón de preservación apical. - RTG difuso o transmural en RM cardíaca con aumento de la fracción de volumen extracelular	Renal	- Síndrome nefrótico	
Ecocardiograma	- Aspecto granular de miocardio - Aumento del espesor de VD. - Aumento del espesor valvular. - Derrame pericárdico - Reducción del SGL con patrón de preservación apical.		Laboratorio	- Niveles bajos persistentemente elevados de troponina - BNP o NT-proBNP elevados			
Resonancia magnética cardíaca	- Realce tardío con gadolinio subendocárdico - Valores de T1 nativo elevados - Aumento del volumen extracelular - Cinética anormal de gadolinio						

Abreviaturas: ACC: American College of Cardiology; AV: auriculoventricular; BNP: péptido natriurético tipo B; ECG: electrocardiograma; ESC: European Society of Cardiology; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; NT-proBNP: N-terminal pro-peptido natriurético tipo B; RM: resonancia magnética; RTG: realce tardío con gadolinio; SGL: strain global longitudinal; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

Adaptado de García-Pavia, P et al. 2021¹³ y Kittleson et al. (2023)¹⁵.

Tabla 1. Banderas rojas (ESC) y claves clínicas (ACC) en el diagnóstico de ATTR-CM.

La interferencia en el ciclo de la proteína, desde su producción hasta su depósito y eliminación puede ser un blanco de posibles terapéuticas específicas de la ATTR-CM.

Desde el año 1990 el trasplante hepático había sido la única herramienta disponible para paliar la síntesis de TTR y así mejorar el pronóstico en los pacientes con ATTRv. Si bien esta técnica permite suprimir el 98% de la síntesis de TTR anómalas proveniente del hígado, está cargada de efectos secundarios principalmente debidos a la inmunosupresión y al rechazo orgánico. El trasplante hepático tampoco supone una mejoría clínica a los pacientes con afectación cardíaca previa al trasplante ya que las fibrillas depositadas continúan su proceso fisiopatológico con empeoramiento clínico progresivo²¹. En casos avanzados y seleccionados, el trasplante combinado, simultáneo o secuencial, hepático y cardíaco ha sido una herramienta útil, aunque también cargada de efectos adversos y resultados clínicos limitados²².

A la fecha existen fármacos con distintos blancos terapéuticos que han demostrado eficacia clínica en pacientes con ATTR-CM e insuficiencia cardíaca:

- Estabilizadores de la proteína TTR:

En el año 2018 en el ensayo clínico ATTR-ACT se describió la efectividad terapéutica de la que fue la primera molécula aprobada para el tratamiento específico de la ATTR-CM, tafamidis⁷. El tafamidis es una molécula estabilizadora de la estructura tetramérica de TTR, lo que determina que los tetrámeros estabilizados no se disocien y por lo tanto no formen nuevas fibrillas amiloide. El ATTR-ACT fue un estudio en fase 3, multicéntrico, aleatorizado, controlado por placebo donde se estudiaron 441 pacientes con diagnóstico de ATTR-CM y con una clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) I-III (90% en NYHA II-III en el grupo tratado con tafamidis y 92,6% en el grupo placebo), vírgenes de tratamiento específico. En el estudio, la mortalidad por todas las causas tras 30 meses de seguimiento, fue inferior en el grupo tratado con tafamidis respecto a placebo (29,5% vs. 42,9%; HR 0,70; IC 95% 0,51 a 0,96) y la tasa de hospitalizaciones de causa cardiovascular también fue inferior con tafamidis (0,48 vs. 0,70 hospitalizaciones por año, RR 0,68; IC 95%, 0,56 a 0,81). Luego de años de estancamiento terapéutico, sin mejoría en el pronóstico de los pacientes con ATTR-CM, fue con el desarrollo de tafamidis que se dio inicio a una nueva era en la terapéutica de estos pacientes con mejoría en su calidad de vida y su pronóstico a largo plazo²³.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio ATTRibute-CM²⁴ donde se evaluaron endpoints cardiovasculares del tratamiento con acoramidis durante 30 meses en pacientes con ATTR-CM, principalmente en clase NYHA II (72%) y III (17,2%). El análisis jerárquico en 4 etapas que incluyó muerte por cualquier

causa, frecuencia acumulada de ingresos por causa cardiovascular, cambios en los valores basales de NT-proBNP y cambios en los valores basales en caminata de 6 minutos, favoreció al tratamiento con acoramidis vs placebo con una tasa de éxito de 1,8 (IC 95%, 1,4 a 2,2). Estos resultados convierten al acoramidis en una alternativa terapéutica con beneficios clínicos demostrados para los pacientes con ATTR-cm.

El diflunisal es un antiinflamatorio no esteroide que ha sido utilizado en el tratamiento de ATTR-CM debido a su efecto estabilizador sobre la TTR, aunque la evidencia de su efecto sobre la supervivencia de pacientes es débil y proviene de estudios de cohortes no randomizadas²⁵. A la vista de la evidencia sólida existente en otras moléculas, son necesarios más estudios para poder tomar conclusiones sobre su eficacia clínica y su utilidad en el tratamiento de pacientes con ATTR-CM.

- Silenciadores del gen TTR

Distintos tipos de moléculas que interfieren con la síntesis de la proteína TTR han sido probadas en el tratamiento de ATTR-CM. La primera en demostrar resultados alentadores en ATTR-CM fue el patisiran, un ARN pequeño de interferencia. En el estudio APO-LLO²⁶ dirigido a pacientes con polineuropatía amiloidótica hereditaria, en el subgrupo de pacientes con ATTRv-CM concomitante se vio una tendencia de mejoría en parámetros de función ventricular izquierda. Esta tendencia no se confirmó con los resultados del estudio Apollo-B²⁷ que también estudió patisiran vs placebo, aunque en este caso dirigido a pacientes con ATTR-CM (tanto pacientes con ATTRv-CM como ATTRwt-CM). Si bien se observó un beneficio en el endpoint primario a 12 meses de cambio en el test de caminata de 6 minutos a favor de patisiran (14,69 m; 95% CI, 0,69 to 28,69; p=0,02), no permitió demostrar diferencias significativas para los endpoints secundarios que incluían mortalidad por cualquier causa, hospitalizaciones por cualquier causa y consultas a urgencia por insuficiencia cardíaca.

Otra molécula con resultados prometedores es el eplontersen, un oligonucleótido antisentido conjugado a un residuo de N-acetilgalactosamina (GalNac) que aumenta su internalización en hepatocitos y bloquea la síntesis de TTR. El estudio NEURO-TTRtransform²⁸ estudió a pacientes con polineuropatía amiloidótica hereditaria, y en el análisis del subgrupo con ATTRv-CM²⁹ (34% de los pacientes en el grupo tratado con eplontersen y 50% en el grupo placebo) tras 65 semanas de tratamiento con eplontersen se observó una mejoría relativa respecto a placebo en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 4,3% (IC 95% 0,02 a 8,58; p=0,049) y del volumen sistólico de 10,64 ml (IC 95% 3,99 a 17,29; p=0,002), sin cambios significativos en el resto de los parámetros ecocardiográficos estudiados. Se encuentra en curso el estudio CARDIO-TTRtransform, específico para el estudio de

el plonterse en pacientes con ATTR-CM; ha completado el reclutamiento y está pendiente de resultados que puedan demostrar su eficacia clínica³⁰.

El vutrisiran es un ARN de interferencia que inhibe la síntesis hepática de ARNm mensajero tanto de la variante normal de TTR como de la TTR mutada. Recientemente se ha publicado el estudio HELIOS-B³¹ en el que se presentan los resultados del tratamiento con vutrisiran en ATTR-CM (tanto pacientes con ATTRv-CM como ATTRwt-CM). Se estudiaron pacientes en clase NYHA I-III, con un 87,7% de los pacientes tratados y un 91,1% del grupo placebo en clase NYHA II-III. En 655 pacientes con amiloidosis cardíaca por transtiretina (ATTR-CM), vutrisiran redujo significativamente el riesgo de muerte y eventos cardiovasculares frente a placebo (HR 0,72; p=0,01) y mejoró la supervivencia a 42 meses (HR 0,65; p=0,01). También limitó la pérdida de capacidad funcional (mayor distancia en la caminata de 6 minutos: +26,5 m; p<0,001) y mejoró la calidad de vida (KCCQ-OS: +5,8 puntos; p<0,001). Los eventos adversos fueron comparables entre grupos. Estos resultados posicionan al vutrisiran como una nueva opción terapéutica para pacientes con ATTR-CM.

Perspectivas futuras

El desarrollo de estrategias terapéuticas para la ATTR-CM está en constante evolución. Existen líneas de investigación terapéuticas actuales que merecen ser mencionadas ya que pueden cambiar ampliamente el abordaje de los pacientes en un futuro próximo.

La evidencia existente a la fecha ha demostrado beneficios clínicos con fármacos que interfieren en el proceso de síntesis de TTR y en la estabilización de la TTR existente. Fue publicado un estudio en fase I³² donde se estudió el efecto de anticuerpos anti-amiloide con el objetivo de reducir los depósitos a nivel cardíaco en pacientes con ATTRv-CM y ATTRwt-CM con resultados alentadores ya que, a nivel estructural, en un período de 12 meses, tanto la captación en la gammagrafía como el volumen extracelular en RMNC parecieron reducirse y a nivel bioquímico el NT-proBNP y los niveles de troponina T también parecieron reducirse.

El tratamiento a la fecha ha sido estudiado en pacientes con ATTR-CM clínicamente evidente con insuficiencia cardíaca; el estudio ACT-EARLY se encuentra en fase de reclutamiento y tiene como objetivo demostrar la efectividad del acoramidis en portadores asintomáticos de variantes patogénicas del gen TTR.

Mencionado previamente, el plonterse ha evidenciado tendencia a mejoría en pacientes con ATTRv-CM y se encuentra en curso el estudio CARDIO-TTransform con objetivo de demostrar eficacia clínica en pacientes con ATTR-CM.

La terapia génica es una estrategia que busca evitar la síntesis de proteínas TTR anómala en el hepatocito y los resultados clínicos son prometedores, con estudios iniciales que han demostrado seguridad y eficacia del tratamiento con CRISPR-Cas9 en pacientes con ATTRv³³.

LIMITACIONES

La presente revisión consta de importantes limitaciones. La información presentada hace referencia a estudios con diferentes análisis estadísticos, análisis de subgrupos y poblaciones heterogéneas. Si bien el análisis costo-efectividad debe ser realizado en cada sistema de salud en forma individual, la evidencia actual³⁴ plantea un alto costo que limita la aplicación clínica de los tratamientos disponibles. Algunos estudios relevantes pueden haber sido omitidos. Existen estudios en curso que puedan cambiar en el corto plazo los conceptos expuestos.

CONCLUSIONES

La ATTR-CM es una enfermedad conocida desde hace mucho tiempo y que ha presentado significativos avances en su diagnóstico y tratamiento en los años recientes. La insuficiencia cardíaca es un cuadro clínico frecuente en estos pacientes y los estudios clínicos que han demostrado beneficios claros, como son el ATTR-ACT, ATTRibute-CM y HELIOS-B son representativos de esta población ya que incluyeron en torno a un 90% de pacientes en clase NYHA II-III.

Emerge de la evidencia presentada la necesidad de hacer un diagnóstico preciso de la enfermedad para ofrecer a los pacientes las alternativas terapéuticas existentes. Existen actualmente tratamientos específicos en distintos puntos del ciclo de la formación de la fibrilla amiloide que mejoran la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes, lo que constituye una herramienta terapéutica más en los pacientes con insuficiencia cardíaca con una causa demostrada como es la ATTR-CM. Si bien el único tratamiento aprobado a la fecha es el tafamidis, a la vista de los resultados de ensayos recientes, podremos en un futuro próximo tener alternativas terapéuticas que incluso puedan combinarse para aumentar la efectividad y mejorar aún más el pronóstico.

Las líneas de investigación activas demuestran el interés existente en la comunidad científica en obtener más y mejores tratamientos que permitan seguir mejorando el pronóstico de los pacientes con ATTR-CM.

Financiación:

No se ha recibido fuentes de financiación para el presente artículo.

Conflictos de interés:

El autor declara no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lindsay S. The heart in primary systemic amyloidosis. *Am Heart J*. 1946 Oct;32(4):419-37. doi: 10.1016/0002-8703(46)90643-6.
2. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017 Dec;84(12 Suppl 3):12-26. doi: 10.3949/ccjm.84.s3.02.
3. Aguirre MA, Carretero M, Nucifora E, Posadas ML. Nomenclatura y diagnóstico de la amiloidosis desde una perspectiva histórica [Nomenclature and diagnosis of amyloidosis from a historical perspective]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2021 Mar 12;78(1):83-87. Spanish. doi: 10.31053/1853.0605.v78.n1.25202.
4. Wessler S, Freedberg AS. Cardiac amyloidosis; electrocardiographic and pathologic observations. *Arch Intern Med (Chic)*. 1948 Jul;82(1):63-74. doi: 10.1001/archinte.1948.00220250073004.
5. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*. 1952 Sep;75(3):408-27. doi: 10.1093/brain/75.3.408.
6. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Sep 20;46(6):1076-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
7. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al.; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689.
8. Sanguineti C, Minniti M, Susini V, Caponi L, Panichella G, Castiglione V, et al. The Journey of Human Transthyretin: Synthesis, Structure Stability, and Catabolism. *Biomedicines*. 2022 Aug 6;10(8):1906. doi: 10.3390/biomedicines10081906.
9. Gertz MA, Benson MD, Dyck PJ, Grogan M, Coelho T, Cruz M, et al. Diagnosis, Prognosis, and Therapy of Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Dec 1;66(21):2451-2466. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.075.
10. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 Nov;70(11):991-1004. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2017.05.036.
11. Reixach N, Deechongkit S, Jiang X, Kelly JW, Buxbaum JN. Tissue damage in the amyloidoses: Transthyretin monomers and nonnative oligomers are the major cytotoxic species in tissue culture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 2;101(9):2817-22. doi: 10.1073/pnas.0400062101.
12. Álvarez Rubio J, Manovel Sánchez AJ, González-Costello J, García-Pavia P, Limeres Freire J, García-Pinilla JM, et al.; AC-TTRv-Spain Investigator Group. Characterization of hereditary transthyretin cardiac amyloidosis in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022 Jun;75(6):488-495. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2021.07.020.
13. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/euroheartj/ehab072.
14. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626. doi: 10.1093/euroheartj/ehad194.
15. Kittleson MM, Ruberg FL, Ambardkar AV, Brannagan TH, Cheng RK, Clarke JO, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Comprehensive Multidisciplinary Care for the Patient With Cardiac Amyloidosis: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Mar 21;81(11):1076-1126. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.022. Erratum in: *J Am Coll Cardiol*. 2023 Mar 21;81(11):1135. doi: 10.1016/j.jacc.2023.02.013.
16. Rapezzi C, Elliott P, Damy T, Nativi-Nicolau J, Berk JL, Velazquez EJ, et al. Efficacy of Tafamidis in Patients With Hereditary and Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: Further Analyses From ATTR-ACT. *JACC Heart Fail*. 2021 Feb;9(2):115-123. doi: 10.1016/j.jchf.2020.09.011.
17. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153.
18. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, Gagliardi C, Milandri A, Lorenzini M, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 May;7(5):531-2. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.03.004.
19. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
20. National Library of Medicine - ClinVar <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar>
21. Russo M, Gentile L, Toscano A, Aguennouz M, Vita G, Mazzeo A. Advances in Treatment of ATTRv Amyloidosis: State of the Art and Future Prospects. *Brain Sci*. 2020 Dec 9;10(12):952. doi: 10.3390/brainsci10120952.
22. González-Duarte A. Transthyretin amyloidosis therapies: guiding the future. *Rev Invest Clin*. 2021;73(5):310-315. doi: 10.24875/RIC.21000323.
23. Müller ML, Butler J, Heidecker B. Emerging therapies in transthyretin amyloidosis - a new wave of hope after years of stagnancy? *Eur J Heart Fail*. 2020 Jan;22(1):39-53. doi: 10.1002/ejhf.1695.
24. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al; ATTRibute-CM Investigators. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):132-142. doi: 10.1056/NEJMoa2305434.

25. Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (Transthyretin) Stabilizers Are Associated With Improved Survival in Patients With TTR Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2018 Apr;11(4):e004769. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004769.
26. Obici L, Berk JL, González-Duarte A, Coelho T, Gillmore J, Schmidt HH, Schilling M, Yamashita T, Labeyrie C, Brannagan TH 3rd, Ajroud-Driss S, Gorevic P, Kristen AV, Franklin J, Chen J, Sweetser MT, Wang JJ, Adams D. Quality of life outcomes in APOLLO, the phase 3 trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Amyloid.* 2020 Sep;27(3):153-162. doi: 10.1080/13506129.2020.1730790.
27. Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, et al.; APOLLO-B Trial Investigators. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2023 Oct 26;389(17):1553-1565. doi: 10.1056/NEJMoa2300757.
28. Coelho T, Marques W Jr, Dasgupta NR, Chao CC, Parman Y, França MC Jr, et al.; NEURO-TTTransform Investigators. Eplontersen for Hereditary Transthyretin Amyloidosis With Polyneuropathy. *JAMA.* 2023 Oct 17;330(15):1448-1458. doi: 10.1001/jama.2023.18688.
29. Masri A, Maurer MS, Claggett BL, Kulac I, Waddington Cruz M, Conceição I, et al. Effect of Eplontersen on Cardiac Structure and Function in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *J Card Fail.* 2024 Aug;30(8):973-980. doi: 10.1016/j.cardfail.2023.11.016.
30. CARDIO-TTTransform: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eplontersen (Formerly Known as ION-682884, IONIS-TTR-LRx and AKCEA-TTR-LRx) in Participants With Transthyretin-Mediated Amyloid Cardiomyopathy (ATTR CM). ClinicalTrials.gov ID NCT04136171
31. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al.; HELIOS-B Trial Investigators and Collaborators. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2025 Jan 2;392(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa2409134.
32. Garcia-Pavia P, Aus dem Siepen F, Donal E, Lairez O, van der Meer P, Kristen AV, et al. Phase 1 Trial of Antibody NI006 for Depletion of Cardiac Transthyretin Amyloid. *N Engl J Med.* 2023 Jul 20;389(3):239-250. doi: 10.1056/NEJMoa2303765.
33. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021 Aug 5;385(6):493-502. doi: 10.1056/NEJMoa2107454.
34. Kazi DS, Bellows BK, Baron SJ, Shen C, Cohen DJ, Spertus JA, et al. Cost-Effectiveness of Tafamidis Therapy for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circulation.* 2020 Apr 14;141(15):1214-1224. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045093.