

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Actualización y novedades en cardiología. Visión del cardiólogo joven

Actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la amiloidosis cardiaca por transtirretina

Marina Combarro-Eiriz^a, Esther González-López^{b,c}, Ana Martínez-Naharro^d y Gonzalo Barge-Caballero^{c,e,*}^a Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España^b Unidad de Cardiopatías Familiares e Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España^d National Amyloidosis Centre, Division of Medicine, University College London, Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido^e Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de junio de 2022

Aceptado el 22 de julio de 2022

On-line el 4 de octubre de 2022

Palabras clave:

Amiloidosis cardiaca

Transtirretina

ATTR

Diagnóstico

Tratamiento

RESUMEN

La amiloidosis cardiaca (AC) es una enfermedad miocárdica infiltrativa provocada por el depósito intersticial de material amiloide. Su forma más frecuente es la causada por la transtirretina (AC-ATTR), concretamente su subtipo no hereditario o *wild-type* (AC-ATTRwt). Para diagnosticar esta enfermedad es imprescindible establecer adecuadamente su sospecha basándonos en datos aportados por la historia clínica, la exploración física y algunas pruebas complementarias fundamentales. La confirmación diagnóstica de AC-ATTR puede conseguirse en la mayoría de los casos realizando una gammagrafía con bifosfonatos y evaluando la existencia de un componente monoclonal en sangre y orina; en el resto va a ser necesario llevar a cabo estudios histológicos. En todos los pacientes con AC-ATTR ha de realizarse secuenciación del gen de la transtirretina. En cuanto a su tratamiento, diferenciamos dos aspectos fundamentales: un tratamiento general de las manifestaciones derivadas de la afectación cardiaca y un tratamiento específico dirigido a frenar el proceso amiloidogénico.

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

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gonzalo.barge.caballero@sergas.es (G. Barge-Caballero).

@GonBarge

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2022.07.006>

2605-1532/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Update on the diagnostic and therapeutic approach to transthyretin cardiac amyloidosis

ABSTRACT

Keywords:

Cardiac amyloidosis
Transthyretin
ATTR
Diagnosis
Treatment

Cardiac amyloidosis (CA) is an infiltrative myocardial disease caused by interstitial deposition of amyloid fibrils. The most common type is caused by transthyretin (ATTR-CA), specifically the non-hereditary subtype, also called wild-type (ATTRwt-CA). For the diagnosis, it is essential to have a high index of suspicion based on the clinical history, physical examination, and some fundamental investigations. Diagnostic confirmation of ATTR-CA can be achieved in most cases non-invasively by performing a bone scintigraphy and evaluating the presence of monoclonal proteins in blood and urine. In the rest of cases, histological confirmation will be required. In all patients with ATTR-CA, transthyretin gene sequencing must be performed. There are two fundamental aspects for the treatment of ATTR-CA: supportive treatment of the manifestations derived from cardiac involvement and a specific treatment aiming to stop the amyloidogenic process.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

«Amiloidosis» es un término genérico que abarca un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por el depósito patológico en el intersticio de los tejidos del amiloide, un material insoluble de origen proteico, lo que provoca una alteración de la estructura y función de múltiples órganos. Aunque son cerca de 40 las proteínas descritas que pueden causar la enfermedad, más del 98% de los casos de amiloidosis cardiaca (AC) se deben a 2 de ellas: las cadenas ligeras (AL) y la transtirretina (ATTR), en la que se diferencian una forma hereditaria o variante (ATTRv) y una forma no hereditaria o wild-type (ATTRwt)^{1,2}.

Clásicamente se ha considerado la AC-AL la forma más frecuente de AC. Sin embargo, el mejor conocimiento de la enfermedad ha permitido saber que la AC-ATTRwt, una entidad hasta hace poco infradiagnosticada, es en realidad el subtipo más prevalente¹.

Además de los avances que se han producido en relación con el diagnóstico de la AC-ATTR, recientemente también ha habido interesantes novedades respecto al tratamiento de esta patología, que se asocian en algunos casos a un beneficio pronóstico. El objetivo de este artículo es llevar a cabo una revisión actualizada del abordaje diagnóstico y terapéutico de la AC-ATTR.

Diagnóstico

A pesar de que la AC-ATTR es relativamente fácil de diagnosticar, algunos registros publicados sobre la enfermedad demuestran que en aproximadamente la mitad de los pacientes se establecen previamente otros juicios clínicos (principalmente de cardiopatías con un fenotipo similar, como la miocardiopatía hipertrófica, la cardiopatía hipertensiva y la insuficiencia cardiaca [IC] con fracción de eyección conservada)³⁻⁵. Este dato ilustra la importancia de saber establecer la sospecha de AC-ATTR para posteriormente solicitar

las pruebas complementarias que permitan confirmar el diagnóstico. Desde un punto de vista didáctico, podemos dividir el proceso diagnóstico de la AC-ATTR en 2 aspectos: la sospecha y la confirmación.

Sospecha diagnóstica

La sospecha de AC-ATTR se establece basada en datos sugestivos de la enfermedad (los signos de alerta, también denominados *red flags*) aportados por la historia clínica, la exploración física, el electrocardiograma, el ecocardiograma transtorácico y la resonancia magnética cardiaca (fig. 1).

La forma de presentación clínica más frecuente de la AC-ATTR es la IC⁴⁻⁶. Aunque en la mayoría de los pacientes suele observarse al diagnóstico una fracción de eyección ventricular izquierda conservada, se ha descrito que hasta el 40% puede presentarse con valores <50%^{5,6}. Un grupo español encontró una prevalencia de AC-ATTRwt en pacientes >60 años con engrosamiento ventricular izquierdo >12 mm ingresados por IC con fracción de eyección conservada o <50% del 13% y el 11%, respectivamente^{7,8}. Otras manifestaciones con las que puede hacer su aparición clínica esta patología son los trastornos del ritmo cardiaco, el síncope o la valvulopatía aórtica; además, hay una proporción no despreciable de pacientes a quienes se detecta en el contexto de un diagnóstico diferencial de engrosamiento ventricular izquierdo^{4-6,9}.

La valoración de una sospecha de AC-ATTR siempre debe incluir una revisión exhaustiva de los antecedentes médicos y quirúrgicos del paciente. En esta entidad (sobre todo en su forma wild-type) es típica una historia previa de diversas conectivopatías, entre las que destacan el síndrome de túnel carpiano, la estenosis de canal lumbar, la enfermedad de Dupuytren y la tendinopatía del manguito rotador del hombro, que antecede al diagnóstico de la cardiopatía entre 5 y 10 años^{6,9}. La manifestación extracardiaca más característica de la AC-ATTRv es la afectación del sistema nervioso periférico y el grado de expresividad clínica está relacionado con la variante genética presente⁹.

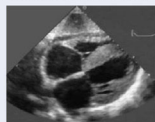
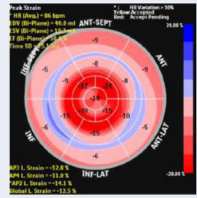
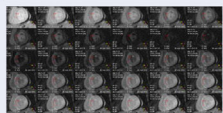
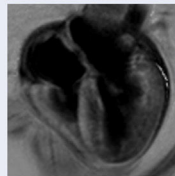
Red-flags de amiloidosis cardiaca por transtirretina			
Clinicas	Electrocardiográficas	Ecocardiográficas	RMC
- Síndrome del túnel del carpo - Estenosis del canal lumbar  - Enfermedad de Dupuytren - Tendinopatía del manguito de los rotadores - Rotura traumática del tendón del bíceps braquial (<i>signo de Popeye</i>)  - Polineuropatía sensitivo-motora en formas hereditarias	Patrón de seudoinfarto (70%)  - Patrón de bajos voltajes (28-43%)  - Índice de Sokolow-Lyon $\leq 1,5\text{mV}$	- Hipertrofia biventricular  - Engrosamiento de las válvulas AV y del septo interauricular - Derrame pericárdico - Reducción del strain longitudinal global, con patrón segmentario <i>cherry-on-top</i> 	- Alteración de la cinética de gadolinio  - Realce tardío transmural o subendocárdico global  - T1 nativo elevado - Volumen extracelular aumentado

Figura 1 – Principales hallazgos sugestivos (red flags) de amiloidosis cardiaca por transtirretina. Imágenes reproducidas con permiso de la Unidad de Cardiopatías Familiares e Insuficiencia Cardiaca del Hospital Universitario Puerta de Hierro. RMC: resonancia magnética cardiaca.

En cuanto a la exploración física, de nuevo las conectivopatías tienen gran protagonismo, especialmente la rotura traumática del tendón proximal del bíceps braquial, cuya expresión semiológica es el signo de Popeye¹⁰. Este hallazgo, junto con cualquier grado de contractura de Dupuytren, se ha observado en hasta el 38% de los pacientes con AC-ATTR⁶.

El electrocardiograma continúa siendo una prueba fundamental para orientar la sospecha diagnóstica de AC-ATTR. Hoy en día sabemos que los criterios clásicos de bajos voltajes, sumatorio de la amplitud del complejo QRS en todas las derivaciones frontales $\leq 0,5\text{ mV}$ o en todas las derivaciones precordiales $\leq 1\text{ mV}$ tienen una baja prevalencia en esta enfermedad (entre el 28-43% en derivaciones frontales y el 8-28% en derivaciones precordiales)^{2,6}. Los hallazgos más frecuentes, observados en hasta el 70% de los casos, son el índice de Sokolow-Lyon $\leq 1,5\text{ mV}$ y el patrón de seudoinfarto (existencia de ondas Q patológicas en ≥ 2 derivaciones consecutivas en ausencia de historia previa de infarto de miocardio)^{2,5,6}.

El ecocardiograma transtorácico tiene un papel fundamental en el proceso diagnóstico de la AC-ATTR. Aunque la alteración estructural más característica es el engrosamiento concéntrico de las paredes del ventrículo izquierdo $\geq 12\text{ mm}$, en la actualidad sabemos que los patrones de afectación asimétrica, como el de predominio septal, no son infrecuentes y pueden presentarse hasta en el 23-29% de los pacientes^{5,6}. Otros hallazgos frecuentes son el derrame pericárdico y el engrosamiento de las paredes del ventrículo derecho, las válvulas auriculoventriculares o el septo interauricular. La reducción del strain longitudinal global con el característico patrón de conservación apical relativa, o *cherry-on-top* (valores reducidos en segmentos basales y medios, conservados en segmentos apicales), tiene una alta sensibilidad y especificidad para identificar la enfermedad, especialmente en

estadios precoces. Recientemente se ha propuesto una escala ecocardiográfica multiparamétrica para orientar la sospecha de AC-ATTR en pacientes con engrosamiento ventricular izquierdo $\geq 12\text{ mm}$ ¹¹. Los parámetros utilizados son el grosor parietal relativo ($>0,6 = 3$ puntos), la relación E/e' ($>11 = 1$ punto), el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo, o TAPSE ($\leq 19\text{ mm} = 2$ puntos), el strain longitudinal global ($\geq -13 = 1$ punto) y la relación entre los valores de strain longitudinal apical y basal ($>2,9 = 3$ puntos). Una puntuación total <2 excluye el diagnóstico de AC-ATTR con una sensibilidad del 98%, mientras que si es ≥ 8 sugiere claramente el diagnóstico (especificidad del 98%).

Un hallazgo característico en la resonancia magnética cardiaca es el depósito difuso de gadolinio en las paredes del ventrículo izquierdo a nivel subendocárdico o transmural¹², aunque también puede observarse en otras regiones, como el ventrículo derecho o la aurícula izquierda. Otras características de esta patología son la cinética alterada de gadolinio, el volumen extracelular aumentado y los valores muy elevados en los mapas de T1^{12,13}; estos 2 últimos han demostrado una alta precisión diagnóstica desde estadios subclínicos¹⁴.

La Sociedad Europea de Cardiología considera establecida la sospecha de AC ante un engrosamiento ventricular izquierdo $\geq 12\text{ mm}$ y al menos un signo de alerta (*red flag*); otros consensos de expertos no establecen dicho punto de corte y aconsejan sospechar la enfermedad simplemente ante datos indicativos de la misma¹⁵.

Confirmación diagnóstica

En 2016 se demostró que la combinación de una gammagrafía con bifosfonatos marcados con tecnecio 99 que evidenciara una captación cardiaca de grado ≥ 2 , junto con la ausencia

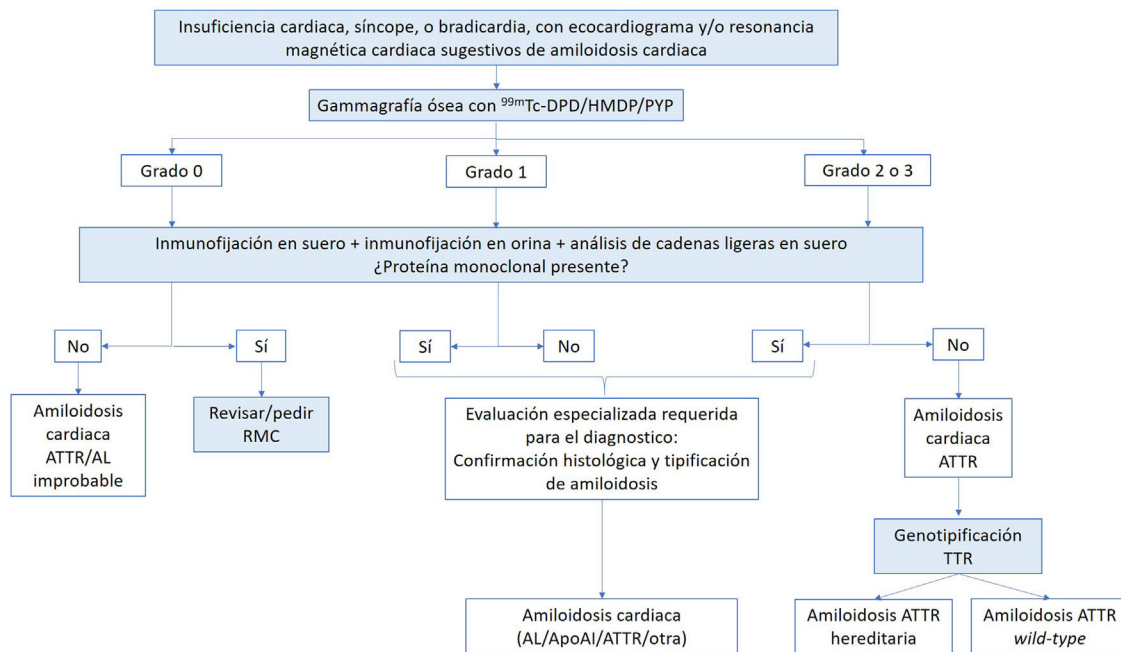


Figura 2 – Algoritmo diagnóstico de la amiloidosis cardiaca. Reproducido y adaptado con permiso de Gillmore et al.¹⁶
99mTC: tecnecio 99; **AL:** amiloidosis por cadenas ligeras; **ApoAI:** amiloidosis por apolipoproteína AI; **ATTR:** amiloidosis por transtirretina; **DPD:** ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico; **HMDP:** hidroximetilen difosfonato; **PYP:** pirofosfato; **RMC:** resonancia magnética cardiaca.

de un componente monoclonal verificada con la determinación de cadenas ligeras libres en sangre e inmunofijación en sangre y orina, permitía el diagnóstico de AC-ATTR con una especificidad del 100%¹⁶. Actualmente, esta posibilidad evita realizar estudios histológicos a más del 75% de los pacientes con este tipo de AC^{4,6} y por ello las sociedades científicas recomiendan iniciar la confirmación diagnóstica de la enfermedad con ambos estudios, simultánea o secuencialmente¹⁵. En los casos en los que la gammagrafía muestre una captación cardiaca grado 1 o exista un componente monoclonal, se necesitarán estudios histológicos para poder confirmar el diagnóstico de AC-ATTR (fig. 2), teniendo en cuenta además la alta prevalencia de gammapatía monoclonal de significado incierto en pacientes con AC-ATTR, que en algunas series llega hasta el 39% en formas *wild-type*¹⁷.

Finalmente, en todos los pacientes con AC-ATTR, independientemente de su edad, se recomienda realizar secuenciación del gen de la transtirretina para evaluar la presencia de variantes genéticas y así poder diferenciar los subtipos AC-ATTRv y AC-ATTRwt¹⁵.

Tratamiento

La estrategia terapéutica en la AC-ATTR consta de 2 elementos principales: tratamiento de las complicaciones derivadas de la afectación cardiaca (tratamiento general o de soporte) y actuar sobre el proceso amiloidogénico (tratamiento específico) (fig. 3).

Tratamiento general o de soporte

El uso de los diuréticos para el alivio de la congestión en la AC goza de un consenso total entre los diferentes documentos publicados por las sociedades científicas (todas establecen un grado de recomendación I)¹⁵. La torasemida y la bumetanida son los diuréticos de asa preferidos por presentar mayor biodisponibilidad por vía oral; la experiencia aportada por los centros especializados en la enfermedad recomienda añadir dosis bajas de antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM) si se desea conseguir una respuesta diurética mayor. También es importante instruir al paciente en las medidas de autocuidado, como el control diario del peso, útil en la detección precoz de descompensaciones, y la restricción hidrosalina.

El uso en esta cardiopatía de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), bloqueadores beta y ARM (con una intención diferente a su acción diurética) carece por el momento de la suficiente evidencia científica. Esto, sumado a que, teniendo en cuenta argumentos fisiopatológicos, la mayoría de los expertos considera que estos fármacos pueden tener un impacto desfavorable, explica que algunos de los consensos aboguen por evitar su uso¹⁵. La Sociedad Japonesa de Cardiología considera su prescripción con un grado de recomendación IIB y la American Heart Association y la Canadian Cardiovascular Society contemplan el uso de los ARM con grados de recomendación I y IIB, respectivamente. Recientemente se han publicado estudios observacionales que analizan el papel del tratamiento neurohormonal en la AC. Por un lado, Aimo

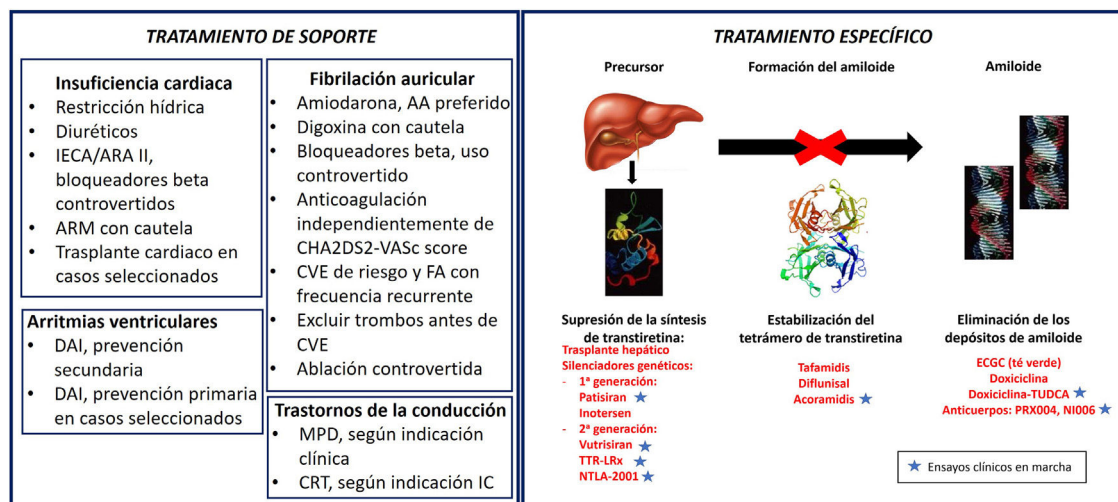


Figura 3 – Esquema del tratamiento general (de soporte) y específico de la amiloidosis cardiaca por transtirretina. AA: antiarrítmico; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor mineralocorticoide; CRT: terapia de resincronización cardíaca; CVE: cardioversión eléctrica; DAI: desfibrilador automático implantable; ECGC: epigallocatequina-3-galato; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; MPD: marcapasos definitivo; TUDCA: ácido tauroursodeoxicólico.

et al.¹⁸ demostraron en una cohorte de 99 pacientes con AC (67% con AC-ATTR) que este tratamiento era bien tolerado en ausencia de contraindicaciones siempre que se iniciase a dosis bajas y con una regulación posterior de la dosis lenta; en concreto, los bloqueadores beta se suspendieron únicamente en el 7% de los pacientes, su inicio o dosificación tras el diagnóstico de AC no se asoció a mayor incidencia de efectos secundarios y el riesgo de complicaciones asociadas a su prescripción fue mayor en la cohorte de AC-AL en comparación con la de AC-ATTR. Además, un estudio basado en 128 pacientes con AC-ATTR incluidos en el registro AMIGAL¹⁹ observó que la exposición a los bloqueadores beta parece asociarse a una reducción significativa de la mortalidad por cualquier causa. Contrariamente a estos resultados favorables, un análisis de 309 pacientes con AC-ATTR encontró que el tratamiento con IECA o ARA-II, bloqueadores beta o ARM no parece asociarse con una mejora de la supervivencia²⁰. Esta evidencia controvertida acentúa la necesidad de llevar a cabo estudios diseñados específicamente para evaluar la utilidad del tratamiento neurohormonal en la AC-ATTR.

La utilidad de la terapia de resincronización cardíaca se evaluó en un pequeño estudio de 60 pacientes con AC-ATTR²¹; el grupo que recibió el implante del dispositivo experimentó una mejoría sintomática, de la fracción de eyección ventricular izquierda y de la supervivencia. La recomendación general es la de instaurar esta terapia siguiendo las indicaciones habituales en IC, especialmente si se espera un elevado porcentaje de estimulación¹⁵.

Las opciones de tratamiento de los pacientes con AC-ATTR e IC avanzada son escasas. En primer lugar, la edad media al diagnóstico de la forma más prevalente (la AC-ATTRwt) está en torno a los 80 años⁴⁻⁶, por lo que no suelen ser candidatas a las terapias indicadas. Por otra parte, el implante de una asistencia circulatoria de larga duración no suele considerarse una buena opción en esta cardiopatía, caracterizada por una

cavidad ventricular izquierda de pequeño tamaño y fracción de eyección habitualmente conservada; además, la mortalidad publicada está muy por encima de la observada con la utilización de estos dispositivos en otras cardiopatías²². Finalmente, los resultados del trasplante cardíaco en la AC-ATTR han mejorado notablemente en los últimos años gracias a la mejor selección de los candidatos por medio de estudios pretrasplante ampliados dirigidos a descartar una afectación sistémica relevante²³. Recientemente se ha publicado que hasta el 50% de los receptores de un trasplante cardíaco por AC-ATTR pueden presentar nuevos depósitos extracardíacos de transtirretina en el postrasplante²⁴, lo que destaca la importancia de hacer un seguimiento activo y valorar la instauración de terapias específicas contra el proceso amiloidogénico en ese periodo.

La fibrilación auricular está presente en el 40-50% de los pacientes con AC-ATTRwt en el momento del diagnóstico⁴⁻⁶. Para controlar la respuesta ventricular se deben evitar los calcioantagonistas, ya que se asocian con un incremento del riesgo de trastornos avanzados de la conducción y shock cardiogénico. El uso de los bloqueadores beta en este contexto resulta igual de controvertido que en la IC¹⁵; la digoxina, hasta hace poco absolutamente contraindicada, parece que es segura si se utiliza a dosis bajas y con una monitorización estrecha de sus niveles plasmáticos, la función renal y los electrolitos²⁵. Algunos expertos posicionan a la amiodarona como fármaco de primera línea para el control de la respuesta ventricular en la AC¹⁵, pero no debemos olvidar la frecuente y, en ocasiones, grave toxicidad extracardiaca asociada a este fármaco. Si se decide llevar a cabo una estrategia farmacológica para el control del ritmo, la amiodarona es el fármaco recomendado. Si se opta por una cardioversión eléctrica, hay que tener en cuenta que, aunque la tasa de éxito es similar a la observada en otras cardiopatías, el riesgo de complicaciones es mayor y que, dada la elevada prevalencia de trombos

intracardiacos, se recomienda siempre realizar previamente un ecocardiograma transesofágico²⁶. Es precisamente por esta mayor trombogenicidad de la fibrilación auricular en la AC que la reciente guía norteamericana para el tratamiento de la IC aconseja indicar la anticoagulación independientemente de la puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc con un grado de recomendación 2A²⁷; además, en ausencia de estudios aleatorizados, los anticoagulantes directos parecen ser tan eficaces y seguros como la warfarina en pacientes con AC-ATTR²⁸. Por último, la ablación de las venas pulmonares en esta cardiopatía es controvertida, por lo que no pueden establecerse recomendaciones al respecto¹⁵.

Los trastornos de la conducción y la muerte súbita tienen una elevada incidencia en la AC-ATTR. El implante de un dispositivo de estimulación permanente debe seguir las indicaciones generales¹⁵. A pesar de que la muerte súbita es una causa frecuente de fallecimiento en la AC-ATTR⁶, es más probable que esté causada por bradicardias extremas o disociación electromecánica que por arritmias ventriculares. Si a esto le sumamos que el desfibrilador automático implantable no ha demostrado mejorar la supervivencia en esta enfermedad²⁹, entendemos por qué hoy en día se cuestiona su uso en la mayoría de las situaciones clínicas. En general, hay un claro consenso en indicarlo cuando el paciente ya ha presentado un evento (prevención secundaria), mientras que la decisión de implantarlo en el contexto de la prevención primaria debe seguir un enfoque individualizado¹⁵.

La estenosis valvular aórtica y la AC-ATTR son 2 entidades íntimamente relacionadas, que coexisten en hasta el 16% de los pacientes. Aunque se han planteado varias hipótesis para justificar esta asociación, sigue sin estar completamente explicada³⁰. La presencia de esta valvulopatía empeora el pronóstico de la enfermedad, y su tratamiento mediante el implante de una prótesis biológica transcáteter logra reducir la mortalidad y las hospitalizaciones por IC de manera similar a como lo consigue en la población sin AC-ATTR³¹.

Tratamiento específico

El tratamiento específico de la ATTR es el dirigido contra el proceso de formación del amiloide, o amiloidogénesis. Teniendo en cuenta la fase en la que actúan, podemos distinguir 3 grupos principales de tratamientos: los que suprimen la síntesis de la transtirretina, los que estabilizan el tetrámero de transtirretina e impiden su disociación en unidades de bajo peso molecular y los que eliminan los depósitos de amiloide.

Supresión de la síntesis de transtirretina

El trasplante hepático fue el primer tratamiento utilizado para detener la síntesis de la transtirretina. Es útil únicamente en la ATTRv por la presencia de una proteína mutada y no es un tratamiento indicado en la ATTRwt. Descrito por primera vez en 1990 para el tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar, ha demostrado en este contexto un incremento significativo de la supervivencia³². Sin embargo, los resultados del trasplante hepático no son tan favorables con otras variantes genéticas que no sean la Val50Met y se ha demostrado que tras la intervención puede continuar el depósito de la transtirretina no mutada en los tejidos por un mecanismo no bien conocido. Esto, añadido a la limitada disponibilidad de

órganos, los riesgos asociados con la cirugía, la necesidad de inmunosupresión crónica y la disponibilidad de nuevas alternativas terapéuticas, ha hecho que esta técnica se considere actualmente obsoleta.

El ARN mensajero (ARNm) que transmite la información necesaria para la síntesis de la transtirretina es la diana de un grupo farmacológico denominado silenciadores genéticos, que bloquean la traducción del ARNm en la proteína, logrando reducir su producción por parte de los hepatocitos y, en consecuencia, sus niveles plasmáticos. Se han desarrollado 2 tipos de silenciadores genéticos: los ARN de interferencia pequeños (ARNip) y los oligonucleótidos antisentido (OAS).

Los ARNip son moléculas de ARN de doble hebra con una longitud de 20-25 nucleótidos que inducen la degradación de su ARNm diana. El patisirán es un ARNip específico contra el ARNm de la transtirretina con utilidad tanto en la ATTRv como en la ATTRwt. En el ensayo de fase III APOLLO³³, en el que se incluyó a 225 pacientes con ATTRv y polineuropatía, se observó que aquellos bajo tratamiento con patisirán experimentaron una mejoría significativa de los síntomas neurológicos y de la calidad de vida en comparación con los incluidos en el brazo de placebo. Aunque de forma global los efectos adversos fueron más frecuentes con el patisirán, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a aquellos considerados graves. Por el momento, la eficacia del patisirán en la AC-ATTR únicamente se ha evaluado en un subestudio del ensayo APOLLO que incluyó a 126 pacientes con evidencia ecocardiográfica de afectación cardíaca³⁴, en el que se advirtió que en el grupo de tratamiento se producía una reducción significativa del grosor del ventrículo izquierdo y de los valores de péptido natriurético NT-proBNP, así como un incremento significativo del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo. El patisirán ha sido aprobado por las agencias del medicamento norteamericana y europea para el tratamiento de la polineuropatía por ATTRv, mientras que su uso en la AC-ATTR ha de esperar a los resultados del ensayo clínico APOLLO-B, actualmente en marcha (NCT 03997383).

Los OAS son cadenas de entre 13 y 25 nucleótidos con una secuencia de bases complementaria a un fragmento de su ARNm diana que bloquean su traducción a la proteína. El inotersén es un OAS específico para el ARNm de la transtirretina que puede utilizarse en los 2 subtipos de ATTR. En el ensayo de fase III NEURO-TTR³⁵, se aleatorizó a 172 pacientes con polineuropatía por ATTRv a recibir inotersén o placebo. El fármaco demostró ser bien tolerado y enlentecer la progresión del daño neurológico. Actualmente no disponemos de datos sólidos sobre la utilidad del inotersén en la AC-ATTR y tampoco existen ensayos clínicos en marcha. Al igual que para el patisirán, las agencias del medicamento norteamericana y europea han aprobado el uso del inotersén para el tratamiento de la polineuropatía por ATTRv.

Otros silenciadores genéticos son el revusirán, cuyo estudio tuvo que suspenderse precozmente al observarse un aumento de la mortalidad; el vutrisirán, que ha mostrado resultados prometedores en los estudios preliminares y cuya utilidad en la AC-ATTR se está evaluando en el ensayo clínico de fase III HELIOS-B (NCT 04153149); y el eplontersén (anteriormente conocido como IONIS-TTR-LRx), un OAS de nueva generación

que se está estudiando en ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de la AC-ATTR (NCT 04136171) y la polineuropatía por ATTRv (NCT 04136184).

El NTLA-2001 es un nuevo agente de edición genética *in vivo* diseñado para el tratamiento de la ATTR que reduce los niveles plasmáticos de transtirretina. Este tratamiento se basa en la técnica CRISPR-Cas9 que utiliza una nanopartícula lipídica que encapsula el ARNm de la proteína Cas9 y un ARN guía dirigido a la transtirretina³⁶.

Estabilización del tetrámero de transtirretina

El tafamidis es un fármaco de administración oral que actúa uniéndose a la transtirretina en el lugar reservado a la tiroxina, estabilizando el tetrámero e impidiendo su disociación en unidades de bajo peso molecular, lo que finalmente consigue evitar su depósito en los tejidos y la formación del amiloide. El tafamidis fue el primer medicamento modificador de la enfermedad aprobado para el tratamiento de la polineuropatía por ATTRv en estadios iniciales³⁷. Sin embargo, el gran protagonismo que ha adquirido esta molécula en los últimos años se debe a los resultados obtenidos en el ensayo de fase III ATTR-ACT³⁸, en el que se incluyó a 441 pacientes con AC-ATTR (335 AC-ATTRwt y 106 AC-ATTRv) aleatorizados a recibir tafamidis meglumina (80 mg o 20 mg al día vía oral) o placebo durante 30 meses. El uso del fármaco se asoció con una reducción significativa del 30% de la mortalidad total y del 32% de los ingresos de causa cardiovascular, sin provocar un aumento significativo de la incidencia de efectos adversos; además, consiguió mejorar la sintomatología y la calidad de vida. El tafamidis fue superior a placebo en todos los subgrupos preespecificados salvo en el que incluía a pacientes en una clase funcional NYHA III, donde el tratamiento se asoció con una mayor incidencia de hospitalizaciones; esta observación probablemente sea reflejo del incremento de la supervivencia en un grupo en una fase avanzada de la enfermedad con una notable repercusión sintomática. Recientemente se han publicado los resultados de la fase de extensión del ensayo ATTR-ACT³⁹, en el que tanto los pacientes incluidos inicialmente en el brazo de tratamiento como en el de placebo comenzaron a recibir desde el trigésimo mes de seguimiento una dosis diaria de 61 mg de tafamidis ácido libre (bioequivalente a tafamidis meglumina 80 mg). El principal hallazgo fue una reducción del 41% de la mortalidad total en el grupo tratado con el fármaco desde el principio en comparación con el tratado inicialmente con placebo, lo que enfatiza la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoces de la AC-ATTR.

Tras la publicación del ensayo ATTR-ACT, las agencias del medicamento norteamericana y europea aprobaron el uso del tafamidis en la AC-ATTR, con lo que se convirtió en la primera molécula disponible para el tratamiento específico de esta entidad. Además, la guía europea para el tratamiento de la IC otorga un grado de recomendación I a su uso en pacientes con AC-ATTRwt o AC-ATTRv e IC en clase funcional NYHA I-II⁴⁰; por su parte, la guía norteamericana, también con un grado de recomendación I, amplía su indicación a pacientes en clase funcional NYHA I-III²⁷. Lamentablemente, el 24 de febrero de 2022 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios emitió una resolución de no financiación del tafamidis para el tratamiento de la AC-ATTR⁴¹, por lo que en

nuestro país continúa sin estar disponible para esta indicación.

El diflunisal es un antiinflamatorio no esteroideo de administración oral que también actúa estabilizando el tetrámero de la transtirretina. En un ensayo clínico de fase III demostró reducir significativamente la progresión de la afectación neurológica en pacientes con polineuropatía por ATTRv; sin embargo, que el 56% de los pacientes no finalizasen el estudio resta valor a los resultados obtenidos⁴². A pesar de no disponer de la suficiente evidencia científica que justifique la prescripción de diflunisal en la AC-ATTR, se ha utilizado con cierta frecuencia en centros con gran experiencia en el tratamiento de esta enfermedad. El grupo de la Universidad de Boston ha publicado recientemente que el tratamiento con diflunisal en una cohorte de 104 pacientes con AC-ATTRwt logró una significativa mejoría de la supervivencia; sin embargo, es importante resaltar que el 40% de los pacientes en el grupo de tratamiento suspendieron el fármaco por presentar efectos secundarios, el más frecuente de ellos, el deterioro de la función renal⁴³.

El acoramidis es el último de los fármacos estabilizadores de la transtirretina en desarrollo. Tras demostrar en un ensayo de fase II ser bien tolerado y conseguir un incremento significativo de los niveles plasmáticos de transtirretina, el ensayo clínico de fase III ATTRIBUTE-CM (NCT 03860935) está evaluando su eficacia en pacientes con AC-ATTR.

Eliminación de los depósitos de amiloide

La epigalocatequina-3-galato es la catequina más abundante en el té verde. Ha demostrado *in vitro* impedir la agregación de oligómeros y favorecer la degradación de las fibras de amiloide; sin embargo, por el momento no se ha probado que conlleve un beneficio clínico en la AC-ATTR⁴⁴.

Las tetraciclinas, incluida la doxiciclina, han demostrado *in vitro* su capacidad de disgregar completamente las fibras de amiloide, efecto que se intensifica al unirse con el ácido tau-roursodeoxicólico. La utilidad clínica de esta combinación en la AC-ATTR se estudió en 2 ensayos de fase II y en un pequeño estudio observacional⁴⁵. Los resultados traducen una pequeña capacidad de estabilizar diversos marcadores de progresión de la enfermedad y una tolerabilidad aceptable, a pesar de que uno de los trabajos documenta una tasa de abandono del 86% atribuible a varias causas. Será interesante conocer los resultados del Doxy/TUDCA (NCT 03481972), un ensayo clínico de fase III actualmente en marcha.

Tras abandonarse la investigación con anticuerpos dirigidos al amiloide sérico P, en la actualidad se desarrollan anticuerpos específicos contra la transtirretina (PRX004, NI006) que buscan la eliminación de los depósitos de amiloide a través de la vía del complemento y la activación de macrófagos (NCT 04360434, NCT 03336580).

Conclusiones

La AC-ATTR, concretamente su subtipo *wild-type*, es la forma más frecuente de AC. Su diagnóstico puede confirmarse en la mayoría de los casos sin llevar a cabo estudios histológicos, con una gammagrafía con bifosfonatos y evaluando la existencia de un componente monoclonal en sangre y orina; para ello, es esencial sospechar con anterioridad la

enfermedad utilizando los datos aportados por la historia clínica, la exploración física, el electrocardiograma, el ecocardiograma transtorácico y la resonancia magnética cardiaca. Su detección tiene importantes implicaciones terapéuticas: por un lado, el tratamiento de las manifestaciones cardíacas como la IC o la fibrilación auricular presenta notables diferencias respecto a su tratamiento en el contexto de otras cardiopatías; por otro, actualmente se dispone de un fármaco específico contra el proceso amiloidogénico (tafamidis) asociado a un beneficio pronóstico, y es previsible que este arsenal terapéutico se vea incrementado a corto plazo.

Financiación

Ninguna.

Contribución de los autores

Todos los autores han contribuido por igual en la elaboración de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de interés en relación con este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

- García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42:1554–1568.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203–1212.
- Barge-Caballero G, Vázquez-García R, Barge-Caballero E, et al. Light chain and transthyretin cardiac amyloidosis: Clinical characteristics, natural history and prognostic factors. *Med Clin (Barc)*. 2021;156:369–378.
- López-Sainz A, Hernández-Hernández A, González-López E, et al. Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:149–158.
- González-López E, Gagliardi C, Domínguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38:1895–1904.
- Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, et al. Amiloidosis cardíaca: descripción de una serie de 143 casos. *Med Clin (Barc)*. 2022, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2021.10.018>.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585–2594.
- López-Sainz A, de Haro-Del Moral FJ, Domínguez F, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders. *Amyloid*. 2019;26:156–163.
- García-Pavía P, Domínguez F, González-López E. Amiloidosis cardíaca por transtirretina. *Med Clin (Barc)*. 2021;156:126–134.
- Barge-Caballero G, Gargallo-Fernández P, Barge-Caballero E, Crespo-Leiro MG. Popeye's sign, heart disease and amyloidosis. *Lancet*. 2019;393:e32.
- Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, et al. Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:909–920.
- Martínez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, Fontana M. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:413–426.
- Baggiano A, Boldrini M, Martínez-Naharro A, et al. Noncontrast Magnetic Resonance for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13:69–80.
- Martínez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, et al. Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;12:810–819.
- Rapezzi C, Aimo A, Serenelli M, et al. Critical Comparison of Documents From Scientific Societies on Cardiac Amyloidosis. *JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:1288–1303.
- Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404–2412.
- Phull P, Sanchorawala V, Connors LH, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance in systemic transthyretin amyloidosis (ATTR). *Amyloid*. 2018;25:62–67.
- Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Rapezzi C, Emdin M. Safety and tolerability of neurohormonal antagonism in cardiac amyloidosis. *Eur J Intern Med*. 2020;80:66–72.
- Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, et al. Beta-Blocker Exposure and Survival in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2022;97:261–273.
- Cheng RK, Vasbinder A, Levy WC, et al. Lack of Association Between Neurohormonal Blockade and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e022859.
- Donnellan E, Wazni OM, Hanna M, Kanj M, Saliba WI, Jaber WA. Cardiac Resynchronization Therapy for Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:3017335.
- Patel SR, Saeed O, Naftel D, et al. Outcomes of Restrictive and Hypertrophic Cardiomyopathies After LVAD: An INTERMACS Analysis. *J Card Fail*. 2017;23:859–867.
- Chen Q, Moriguchi J, Levine R, et al. Outcomes of Heart Transplantation in Cardiac Amyloidosis Patients: A Single Center Experience. *Transplant Proc*. 2021;53:329–334.
- Griffin JM, Baughan E, Rosenblum H, et al. Surveillance for disease progression of transthyretin amyloidosis after heart transplantation in the era of novel disease modifying therapies. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41:199–207.
- Donnelly JP, Sperry BW, Gabrovsek A, et al. Digoxin use in cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol*. 2020;133:134–138.
- El-Am EA, Dispenzieri A, Melduni RM, et al. Direct Current Cardioversion of Atrial Arrhythmias in Adults With Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:589–597.
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79:e263–e421.
- Mitrani LR, De Los Santos J, Driggin E, et al. Anticoagulation with warfarin compared to novel oral anticoagulants for atrial fibrillation in adults with transthyretin cardiac amyloidosis: comparison of thromboembolic events and major bleeding. *Amyloid*. 2021;28:30–34.
- Hartnett MB, Jaber W, Maurer M, et al. Electrophysiological Manifestations of Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Cardioonc*. 2021;3:506–515.
- Fabbri G, Serenelli M, Cantone A, Sanguetoli F, Rapezzi C. Transthyretin amyloidosis in aortic stenosis: clinical and

- therapeutic implications. *Eur Heart J Suppl.* 2021;23:E128-E132.
31. Nitsche C, Scully PR, Patel KP, et al. Prevalence and Outcomes of Concomitant Aortic Stenosis and Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:128-139.
 32. Ericzon BG, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation.* 2015;99:1847-1854.
 33. Adams D, González-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379:11-21.
 34. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation.* 2019;139:431-443.
 35. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018;379:22-31.
 36. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021;385:493-502.
 37. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2012;79:785-792.
 38. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2018;379:1007-1016.
 39. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 2022;15:e008193.
 40. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.
 41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tafamidis (Vyndaqel) en el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtirretina en pacientes adultos (ATTR-CM) [consultado 25 Jun 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_18-2022-Vyndaqel.pdf?x85293.
 42. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2658-2667.
 43. Siddiqui OK, Mints YY, Berk JL, et al. Diflunisal treatment is associated with improved survival for patients with early stage wild-type transthyretin (ATTR) amyloid cardiomyopathy: the Boston University Amyloidosis Center experience. *Amyloid.* 2022;29:71-78.
 44. Cappelli F, Martone R, Taborchi G, et al. Epigallocatechin-3-gallate tolerability and impact on survival in a cohort of patients with transthyretin-related cardiac amyloidosis. A single-center retrospective study. *Inter Emerg Med.* 2018;13:873-880.
 45. Karlstedt E, Jiménez-Zepeda V, Howlett JG, White JA, Fine NM. Clinical Experience With the Use of Doxycycline and Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Card Fail.* 2019;25:147-153.