

## AMILOIDOSIS CARDIACA: DEBES TENERLA EN MENTE. ACTUALIZACIÓN 2025.

Autor: Marcos García Aguado (Cardiólogo clínico en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Majadahonda, Madrid, España)

Fecha de publicación: 03/10/2025

Patología: Miscelánea / Categoría: Recordar

Tiempo de lectura: 5 minutos



Este página web está exclusivamente dirigido a personal sanitario. Este post incluye opiniones de su autor. Las partes del texto subrayadas contienen enlaces a la evidencia científica en la que se sustenta.

“La amiloidosis cardiaca por ATTR estaba subestimada y a pesar de su pronóstico sombrío, las nuevas terapias parecen que pueden abrir un horizonte cada vez mejor. Los profesionales, a través de equipos multidisciplinares para el abordaje holístico del paciente, deben tener siempre en mente esta patología, evitando así el infradiagnóstico”

### ¿QUÉ ES LA AMILOIDOSIS?

La **amiloidosis** es una enfermedad caracterizada por la alteración en el plegamiento de ciertas proteínas (se han identificado más de 30, muy heterogéneas). Estas proteínas defectuosas se convierten en precursoras de una sustancia insoluble conocida como **amiloide**. El amiloide se deposita a nivel extracelular en diversos órganos, causando su disfunción.

El depósito de amiloide está constituido por fibrillas que comparten una estructura central común de cadenas perpendiculares a su eje longitudinal. Esta sustancia es notablemente resistente a la proteólisis y relativamente estable.

## DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO Y GOLD STANDARD

Histológicamente, el amiloide se caracteriza por su capacidad para unirse al tinte **Rojo Congo**, lo que le confiere una birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada cruzada, considerada patognomónica.

Debido a la complejidad de la técnica de tinción y el riesgo de error, el "gold standard" para el diagnóstico es el **análisis proteómico por espectrometría de masas**. Esta técnica permite identificar con precisión la subunidad proteica en el depósito de amiloide.

El daño visceral no solo es consecuencia del depósito de amiloide, sino también de la acción directa citotóxica de las fibrillas.

## TIPOS Y EPIDEMIOLOGÍA: FOCO EN ATTR y AL

Las formas más frecuentes de amiloidosis son:

1. **Amiloidosis ATTR:** Relacionada con la proteína **transtiretina (TTR)**, un tetrámero transportador de hormonas tiroideas y retinol, producido principalmente a nivel hepático.
  - **ATTR tipo silvestre (wtATTR):** Secundaria a la edad.
  - **ATTR variante (ATTRv):** Forma hereditaria, autosómica dominante con penetrancia variable, causada por una variante patológica en el gen *TTR* (*más de 120 variantes genéticas patogénicas conocidas*).
2. **Amiloidosis AL:** Relacionada con las **cadenas ligeras**, producto de discrasias de células plasmáticas.

El organotropismo (*órganos diana*) del amiloide varía según la proteína precursora:

- **ATTRv:** Corazón, ligamentos y nervios.
- **AL:** Corazón, riñones, tracto gastrointestinal y sistema nervioso

## PREVALENCIA Y PRONÓSTICO

La amiloidosis es una **patología rara**, con una prevalencia de 1-2 casos por 100.000 habitantes para la forma AL y hasta 17 casos por 100.000 habitantes para la ATTR. La incidencia y prevalencia de ATTR han aumentado en los últimos años debido al envejecimiento poblacional y a la mejora diagnóstica, sugiriendo que estaba subestimada (aprox. el 25% de los pacientes mayores de 80 años fallecidos presentaban depósitos cardíacos de transtiretina). La amiloidosis ATTR es más prevalente en hombres, aunque no exclusiva de este sexo.

El pronóstico es generalmente malo sin tratamiento, siendo peor en la forma AL que en la ATTR, con supervivencias a 10 años inferiores al 5% en AL. Sistemas de puntuación como el de Gillmore se utilizan para estimar la supervivencia. Un mejor pronóstico se asocia con valores de Nt-proBNP < 3000 mg/dl y una tasa de filtrado  $\geq 45$  mL/min. [Estudios](#) recientes de vida real muestran que con la terapia tafamidis, dos de cada cinco pacientes mueren en menos de 4 años, es decir, ha mejorado el pronóstico pero las tasas de mortalidad siguen siendo altas.

El estudio [prospectivo SCAN-MP](#) (646 pacientes hispanos negros y caribeños 60 años con IC) mostró que la tasa más alta de amiloidosis cardíaca ATTR se observó en hombres negros mayores de 75 años (17,2%). La población negra con ATTRv hereditaria suele presentar la variante genética patogénica V142I del gen *TTR*.

## APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA A LA AMILOIDOSIS CARDIACA (AC)

Suele afectar a la válvula aórtica causando estenosis y altera la distensibilidad ventricular, lo que conlleva el desarrollo de **insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICp)**. También se han reportado angina de pecho, síncope (vinculados a alteraciones en la conducción eléctrica y por ortostatismo) y **fibrilación auricular** (se recomienda un cribado semestral).

### SEÑALES de [Sospecha](#)

Un diagnóstico precoz es crucial. La sospecha debe surgir ante la presencia de:

- **Alteraciones osteoarticulares:** Síndrome del túnel carpiano, estenosis del canal espinal y ruptura del tendón del bíceps (“Popeye”). Estas manifestaciones pueden anticipar la afectación cardíaca sintomática hasta 15 años.
- **Alteraciones en el ECG:** Patrón de pseudo-infarto inferior, bajo voltaje en las derivaciones frontales y alteraciones de la conducción aurículo-ventricular.

## DIAGNÓSTICO DEFINITIVO AMILOIDOSIS CARDIACA

Ante la sospecha de amiloidosis cardiaca, es fundamental el uso de pruebas complementarias para sustentar el diagnóstico.

Prueba de imagen:

- Hallazgos ecocardiograma: hipertrofia ventricular izquierda con grosores  $\geq 12$  mm, hipertrofia ventricular derecha, engrosamiento del tabique interauricular, engrosamiento valvular, estenosis aórtica (*frecuente la de bajo flujo y gradiente*), disfunción diastólica y reducción del volumen sistólico (*estenosis aórtica de bajo flujo y gradiente*) y reducción del strain longitudinal global con preservación del apical.
- Resonancia magnética cardiaca: más precisa que la ecocardiografía mostrando aumento de la masa ventricular izquierda y derecha, alteración de la cinética del gadolinio y realce tardío difuso transmural o de localización subendocárdico, aumento del mapeo T1 y volumen extracelular  $> 40\%$ .

**Importante:** Ninguna de estas técnicas de imagen conduce al diagnóstico definitivo.

## ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA AMILOIDOSIS ATTR

Los avances han desplazado la biopsia cardiaca como requisito para el diagnóstico de la amiloidosis ATTR, que también precisa de la identificación de la proteína precursora. Actualmente, se emplea un **algoritmo no cruento** basado en dos pilares:

1. **Exclusión de Gammapatía Monoclonal:** Esto se realiza para descartar la forma AL, ya que su presencia reduce la especificidad de la gammagrafía.
2. **Gammagrafía Cardiaca con Trazadores Óseos:** Es clave para la ATTR. Su sensibilidad para la amiloidosis cardiaca ATTR es del 99% (*algún falso negativo debido a algunos tipos de amiloidosis ATTR heredables o formas tempranas de amiloidosis ATTR salvaje*) y especificidad del 68%, que pasa al 74% y 100% respectivamente, si se descarta previamente gammapatía monoclonal.

El algoritmo para el diagnóstico definitivo de amiloidosis cardiaca ATTR consiste en descartar gammapatía monoclonal y realizar una gammagrafía cardiaca que debe mostrar un Score Perugini 2/3, sin necesidad de biopsia. Una vez diagnosticada la forma ATTR, debemos realizar el genotipado para confirmar o descartar las formas heredables.

## MANEJO ANTE LA DETECCIÓN DE GAMMAPATÍA MONOCLONAL

Si se diagnostica una gammapatía monoclonal, se debe realizar una **biopsia en el órgano con mayor afectación** para diferenciar definitivamente entre ATTR y AL. Confirmada la forma AL, se debe realizar despistaje de afectación cardiaca mediante resonancia magnética cardiaca. Este tipo de amiloidosis debe ser evaluado en hematología/oncología.

La biopsia cardiaca sigue siendo necesaria en circunstancias específicas:

- **Sospecha con Algoritmo Negativo:** En casos de alta sospecha de AC con ausencia de gammapatía monoclonal y gammagrafía negativa (*p. ej., formas tempranas de ATTR salvaje o formas atípicas heredables*).
- **Gammapatía de Significado Incierto:** En pacientes mayores con gammapatía monoclonal de significado incierto, siempre que no sea factible la biopsia en otro órgano.

**El diagnóstico temprano** favorece un **inicio precoz de la terapia**, lo que mejora asocian a un mejor pronóstico en la amiloidosis cardiaca.

## TRATAMIENTO AMILOIDOSIS CARDIACA

El tratamiento se centra en las alteraciones cardiacas y en la propia amiloidosis.

### DE LAS ALTERACIONES CARDIACAS

- **Insuficiencia Cardiaca (IC):** Los pacientes con IC necesitan **diuréticos** para resolver los estados congestivos, aunque su uso debe ser prudente por el riesgo incrementado de **hipotensión ortostática que presentan estos pacientes**. Existe una **mala tolerancia** y ausencia de beneficio demostrado con los fármacos bloqueantes del eje renina-angiotensina-aldosterona (*IECA/ARA-II*). Sin embargo, los **bloqueantes de mineralocorticoides** han mostrado mejor tolerancia y menor morbilidad, aunque se requiere más evidencia. Los **betabloqueantes** también son mal tolerados y deben usarse con precaución debido a los trastornos de conducción auriculoventricular y al bajo volumen sistólico. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (*iSGLT2*) son bien tolerados, pero faltan datos sobre sus beneficios en morbilidad. Cabe destacar que los pacientes con amiloidosis **ATTR** generalmente muestran mejor tolerancia a estos fármacos cardiovasculares que los de la forma **AL**, además de disponer de mayor evidencia.
- **Arritmias y Muerte Súbita:** Los pacientes con **fibrilación auricular (FA)** presentan un alto riesgo de accidente cerebrovascular, por lo que requieren **anticoagulación**, que incluso se está pautando en casos sin FA detectada. El tratamiento curativo de la FA mediante **ablación de venas pulmonares** tiene malos resultados, con una tasa de recurrencia de hasta el 90%. No se recomienda el uso de **digoxina** ni existe

evidencia sólida sobre el cierre de orejuela. La incidencia de **muerte súbita cardiaca** es más frecuente que en otras miocardiopatías, especialmente en la forma AL, pero el beneficio del **desfibrilador automático implantable (DAI)** en prevención primaria no está suficientemente demostrado. Los pacientes con arritmias ventriculares hemodinámicamente no toleradas son candidatos a DAI.

## DE LA AMILOIDOSIS AL

La forma AL es un trastorno hematológico y debe ser tratada en centros especializados por **grupos multidisciplinares** liderados por **Hematología-Oncología**.

## DE LA AMILOIDOSIS ATTR

Actualmente, el tratamiento para la ATTR busca estabilizar la proteína o silenciar su síntesis, **no es curativo**, pero **retrasa la progresión** de la enfermedad.

### Estabilizadores de Tetrámeros:

- **Tafamidis** es un fármaco oral diario, aprobado por la FDA y la EMEA para AC-ATTR. Actúa previniendo la transformación del tetrámero de transtiretina en monómeros, evitando así la formación de fibrillas. El estudio **ATTR-ACT** demostró su beneficio en morbimortalidad, reduciendo la mortalidad y las hospitalizaciones a los 18 meses, además de aportar beneficios precoces en la calidad de vida y la capacidad de ejercicio. No requiere ajuste por edad ni por insuficiencia renal/hepática.
- **Acoramidis** es otro estabilizador de transtiretina, oral diario (*cuatro comprimidos, dos cada 12 horas*), aprobado por la EMEA en febrero de 2025. Del estudio **ATTRibute-CM** se publicaron datos exploratorios a 30 meses que mostraron una reducción de eventos cardiovasculares acumulativos.

### Silenciadores Genéticos:

- **Vutrisirán** es un ARN interferente de pequeña molécula, aprobado por la FDA, que actúa inhibiendo la síntesis hepática de transtiretina. El estudio **HELIOS-B** mostró que reduce la muerte cardiovascular, la hospitalización y las visitas urgentes por insuficiencia cardiaca.
- Otros fármacos en esta categoría incluyen **Patisiran**, **Inotersen** y **Eplontersen** (*oligonucleótidos antisentido*).

**Comparativa y Futuro:** No existen estudios comparativos directos entre las moléculas. Los estabilizadores (*Tafamidis* y *Acoramidis*) no impiden ni eliminan el amiloide depositado, solo retrasan la enfermedad. Los silenciadores genéticos evitan la formación de nuevo amiloide, pero no eliminan el preexistente. Se esperan con interés nuevas terapias como los

anticuerpos anti-ATTR que parecen revertir el amiloide depositado, o la terapia de edición génica (*CRISPR-Cas*).

## RETOS Y SEGUIMIENTO

Un problema significativo de las terapias comercializadas es su **alto costo**, con precios mensuales que superan los 10.000 euros. El **seguimiento** de estos pacientes debe ser al menos **semestral**, incluyendo el despistaje de osteopatías, neuropatías y enfermedad gastrointestinal, entre otras.

El **abordaje holístico** y el trabajo con **equipos multidisciplinares** en centros especializados son fundamentales. La esperanza se centra en futuras novedades terapéuticas que logren evitar la acumulación e incluso revertir el amiloide depositado, lo que redefiniría el horizonte para estos pacientes, al tiempo que se espera una reducción significativa del coste terapéutico.

CARPRIMARIA

# AMILOIDOSIS CARDIACA ACTUALIZACIÓN



*Ilustración 1. Puntos relevantes en la amiloidosis cardiaca. CARPRIMARIA*

## REFERENCIAS

Asmad Masri et al. Effect of Acoramidis on Recurrent and Cumulative Cardiovascular Outcomes in ATTR-CM: Exploratory Analysis from ATTRibute-CM. JACC 28 september 2025

Frederick L. Ruberg et al. Transthyretin Cardiac Amyloidosis in Older Black and Hispanic Individuals Qith Heart Failure. JAMA 10 September, 2025

Natalia Laptseva et al. Cardiac amyloidosis. Swiss medical weekly. 14 november 2024. Free Access

Editorial. Improving Long-Term Outcomes in ATTR-CM: Aiming at a Moving Target. HACC Vol 7, Number 3. 11 February 2025