



¿Qué hay de nuevo en el tratamiento de la amiloidosis?

Parte 2: Cardiomiopatía por amiloidosis por transtiretina*

Gisela Bendelman^{1,2}, Marcelina Carretero², Diego Pérez de Arenaza³, Eugenia Villanueva^{3,4}, Erika B. Brulc⁴, Elsa M. Nucifora⁴, María A. Marco^{1,2}, María S. Sáez⁵, Patricia B. Sorroche⁵, María A. Aguirre^{1,2} y María L. Posadas Martínez⁵

1. Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

2. Área de Investigación en Medicina Interna, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

3. Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

4. Servicio de Hematología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

5. Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB), CONICET - Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires - Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

La amiloidosis AL es una enfermedad debida al depósito, en órganos y tejidos, de fibrillas formadas por la transtiretina. La amiloidosis por depósito de transtiretina es una enfermedad poco frecuente y se debe al depósito de fibrillas de dicha proteína en diversos tejidos, aunque la afectación más frecuente es la cardíaca y la neurológica. Puede ser adquirida (anteriormente llamada "amiloidosis senil") o hereditaria debido a mutaciones en el gen que codifica para la transtiretina.

En 2020, el Grupo de Estudio de Amiloidosis confeccionó guías de práctica clínica para el tratamiento de la cardiomiopatía amiloidea por transtiretina. Desde entonces se han publicado múltiples trabajos que expanden el conocimiento disponible, y existen nuevas líneas de investigación. En esta revisión se actualizan las guías mencionadas explorando el estado del arte.

En el caso de la cardiomiopatía por amiloidosis por transtiretina (TTR), las estrategias terapéuticas están orientadas predominantemente a disminuir la producción y agregación de TTR, además del tratamiento de sostén del daño orgánico. El tafamidis, un estabilizador de la TTR que impide su agregación y depósito, presenta cada vez más evidencia a favor de su uso para mejorar la sobrevida de pacientes con esta patología. Están en estudio terapias génicas como silenciadores de ARN mensajero o la edición génica *in vivo* para inhibir la expresión del gen que codifica para la TTR y generar efectos terapéuticos a largo plazo. Desde 2020 hay múltiples anticuerpos monoclonales que forman parte de ensayos clínicos en curso.

Palabras clave: amiloidosis, transtiretina, cardiomiopatía infiltrativa, tratamiento, guías de actualización.

What's new in the treatment of amyloidosis? Part 2: Cardiomyopathy due to transthyretin amyloidosis*

ABSTRACT

Transthyretin deposition amyloidosis is a rare disease caused by the deposition of fibrils of this protein in various tissues, although the most common manifestations are cardiac and neurological. It can be acquired (formerly known as "senile amyloidosis") or hereditary due to mutations in the gene encoding for transthyretin (TTR).

*La siguiente es la segunda entrega del artículo en el que se abordan las actualizaciones en el tratamiento de la amiloidosis.

Autor para correspondencia: gisela.bendelman@hospitalitaliano.org.ar, Bendelman G.

Recibido: 11/01/23 Aceptado: 21/03/24 En línea: 29/03/2023

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbaires.v44i1.353>

Cómo citar: Bendelman G, Carretero M, Pérez de Arenaza D, Villanueva E, Brulc EB, Nucifora EM, Marco MA, Sáez MS, Sorroche PB, Aguirre MA y Posadas Martínez ML. ¿Qué hay de nuevo en el tratamiento de la amiloidosis. Parte 2: Cardiomiopatía por amiloidosis por transtiretina? Rev. Hosp. Ital. B. Aires. 2023;44(1):e0000353.

In 2020, the Amyloidosis Study Group created clinical practice guidelines for treating transthyretin amyloidotic cardiomyopathy. Since then, published clinical trials have strengthened the available knowledge, and new lines of research have emerged. This review updates the mentioned guidelines by exploring the state of the art.

In the case of transthyretin (TTR) amyloidosis cardiomyopathy, therapeutic strategies are predominantly aimed at reducing the production and aggregation of TTR apart from providing supportive treatment for organ damage. Tafamidis, a TTR stabilizer that prevents its aggregation and deposition, is increasingly supported by evidence for its use in improving the survival of patients with this condition. Gene therapies such as messenger RNA silencers or in vivo gene editing to inhibit the expression of the gene encoding for TTR and generate long-term therapeutic effects are under investigation. Multiple monoclonal antibodies have been part of ongoing clinical trials since 2020.

Key words: amyloidosis, transthyretin, infiltrative cardiomyopathy, treatment, update guidelines.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis se considera una enfermedad poco frecuente y, como tal, siempre ha representado un desafío diagnóstico y terapéutico. Sin embargo, en los últimos años se han realizado grandes avances en lo que respecta al diagnóstico y tratamiento de los diferentes tipos de amiloidosis.

El Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA) está conformado por una red multidisciplinaria de profesionales médicos y no médicos del Hospital Italiano de Buenos Aires. En 2010 creó el Registro Institucional de Amiloidosis, que sirvió de nexo para un trabajo diario interdisciplinario que incluye reuniones semanales, ateneos, cursos, consultorios médicos especializados, presentaciones en congresos, organización de simposios, publicación de artículos, en pos de mejorar la atención de todas las personas con amiloidosis. En el año 2020, el GEA confeccionó distintas guías de práctica clínica para el tratamiento de la amiloidosis con el fin de proveer a la comunidad médica lineamientos fundamentales basados en la mejor evidencia disponible y teniendo en cuenta la aplicabilidad de las distintas recomendaciones.

Desde el año de su confección a la fecha han visto la luz múltiples ensayos clínicos de calidad que arrojan luz sobre la eficacia de nuevos tratamientos, y nuevas líneas de investigación han experimentado un desarrollo exponencial. Esta revisión narrativa tiene como intención explorar el estado del arte en aquellos temas relacionados con el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina y, particularmente, de la cardiomiopatía. A tal fin, se amplía la información disponible a partir de las recomendaciones publicadas previamente por el GEA¹.

• Revisión de recomendaciones para el tratamiento de la cardiomiopatía amiloidótica por transtiretina

Diflunisal

El diflunisal es un antiinflamatorio no esteroide (AINE) que actúa estabilizando el tetramero de la transtiretina

(TTR), lo que previene la formación de fibrillas amiloides. Se administra por vía oral, en dos tomas diarias.

Sus potenciales efectos adversos se producen a nivel gastrointestinal (hemorragias), alteración de la función renal, retención hídrica, sangrados e hipertensión.

Recomendación 7

En pacientes con amiloidosis por transtiretina de tipo salvaje (amiloidosis ATTRwt), con cardiopatía clase funcional ≤ 3 según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y en presencia de otros tratamientos con eficacia aprobada, no se sugiere el tratamiento con diflunisal 250 mg dos veces al día, vía oral, para evitar la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es muy incierta.

Calidad de la evidencia: Muy Baja

Fuerza: Débil a Favor²

“En pacientes con amiloidosis ATTRwt con cardiopatía clase funcional ≤ 3 (NYHA) y en presencia de otros tratamientos con eficacia aprobada, se sugiere el tratamiento con diflunisal 250 mg dos veces al día, vía oral, para evitar la progresión de la cardiopatía, pero la evidencia es incierta”².

Previamente se contaba con calidad de evidencia muy baja, con fuerza débil a favor para el uso de diflunisal, con un perfil poco beneficioso de efectos deseables/efectos adversos (efectos deseables pequeños con efectos indeseables moderados). Es por eso que no se sugería el tratamiento con este fármaco en las guías previas².

Actualmente se adicionan nuevos estudios del año 2022 que apoyan el uso de diflunisal en dosis de 500 mg/día, vía oral, en dos tomas diarias, y que permiten sugerir su uso en pacientes con cardiopatía amiloide.

En un nuevo trabajo publicado en junio de 2022 del Centro de Amiloidosis de la Universidad de Boston se evaluaron retrospectivamente 104 pacientes con amiloidosis ATTRwt con compromiso cardíaco, de los cuales 35 recibieron diflunisal durante al menos un año entre 2006

y 2019. Los pacientes del grupo tratado con diflunisal eran más jóvenes (73,8 vs. 76,8 años, $p = 0,034$), tenían menores valores de péptido natriurético cerebral [(BNP) (335 +/- 67 vs. 520 +/- 296 pg/mL, $p = 0,006$)], valores similares de troponinas (0,1 +/- 0,1 vs. 0,2 +/- 0,3 ng/mL, $p = 0,09$), y mejor tasa estimada de filtración glomerular [(eGFR) (67 +/- 17 vs. 53 +/- 18 mL/min/1,73m², $p = 0,0002$)] al inicio. La mediana de seguimiento fue de 3,2 años, y la administración de diflunisal fue asociada a mejor sobrevida en un análisis sin ajustar [(*Hazard ratio*, HR, 0,18, intervalo de confianza del 95% (%)) 0,05 - 0,36, $p < 0,001$]), resultado que persistió al ajustar por fracción de eyección (FEY), edad, BNP de base, eGFR, valor de troponina, espesor del septo (HR 0,18, IC 95%: 0,06 - 0,51, $p = 0,0006$).

Además, se comprobó su eficacia recientemente como estabilizador del tetrámero de TTR en un trabajo publicado en noviembre de 2022 en la revista *Amyloid*, en el cual se midió la concentración plasmática de diflunisal y la consecuente estabilización de TTR en dos grupos de ensayos clínicos previos (un ensayo clínico controlado por placebo y un *open-label* japonés de pacientes con polineuropatía hereditaria), demostrando en ambos casos que una dosis vía oral de 500 mg/día de diflunisal alcanzó los niveles plasmáticos necesarios para lograr una reducción de dissociación de la proteína TTR plasmática de 95%, lo que es suficiente para frenar la agregación. Esto es consistente con la eficacia clínica que presenta el diflunisal en estas dosis³. “Con respecto a los recursos necesarios, el diflunisal se administra por vía oral y tiene menor costo comparado con el resto de las terapéuticas potencialmente utilizables en la cardiopatía por amiloidosis ATTR. Sin embargo, aún no se encuentra disponible en Argentina”².

Tafamidis

El tafamidis es un fármaco que actúa como estabilizador de TTR, uniéndose a la conformación tetramérica de esta, previniendo su descomposición en monómeros inestables amiloidogénicos. Su vía de administración es oral, con una frecuencia diaria. No presenta eventos adversos serios.

Recomendaciones 8 y 9

En pacientes con amiloidosis por transtiretina de tipo variante (amiloidosis ATTRv) o con amiloidosis ATTRwt con cardiopatía clase funcional ≤ 3 (NYHA), se sugiere el tratamiento con tafamidis 80 mg (tafamidis meglumina 80 mg/tafamidis ácido libre 61 mg) vía oral, una vez por día, dado que es probable que reduzca la mortalidad global, mortalidad cardiovascular e internaciones cardiovasculares y la progresión de la cardiopatía.

Calidad de la evidencia: Moderada

Fuerza: Débil a favor”²

Actualmente, la evidencia a favor continúa siendo moderada, pero con mayor fuerza en la recomendación. La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) le otorgó una recomendación de tipo 1B al uso de tafamidis (tafamidis meglumina 80 mg/ tafamidis ácido libre 61 mg) en pacientes con cardiomiopatía por amiloidosis ATTRv

o amiloidosis ATTRwt con clase funcional de NYHA I o II para reducir sintomatología, hospitalizaciones y mortalidad⁵.

• Nuevas líneas de investigación en el tratamiento de la cardiomiopatía amiloidótica por transtiretina

Acoramidis (AG10)

El acoramidis, o AG10, es un fármaco que comparte el mecanismo de acción con el tafamidis, por ser un estabilizador selectivo de la TTR. Su posología es 800 mg, dos veces al día, por vía oral. No presenta eventos adversos serios.

Existe actualmente un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado (ATTR-ibute-CM) que está evaluando la eficacia y seguridad de acoramidis vs. placebo en distintos resultados como la prueba de caminata a 12 meses y mortalidad, hospitalizaciones relacionadas con enfermedad cardiovascular por TTR y caminata en un período de 30 meses. Actualmente se conocen resultados preliminares a 12 meses en los cuales no se llegó al resultado primario (NCT03860935).

Vutrisirán

Hasta el momento, este fármaco silenciador génico, que bloquea la transcripción de ARNm del gen TTR reduciendo la producción de la proteína TTR a nivel hepático, fue aprobado para el tratamiento de la polineuropatía hereditaria por TTR. El HELIOS -B es un estudio de fase 3, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad de vutrisirán en pacientes con miocardiopatía por TTR. La fecha estimada de finalización de este es 2025. Los pacientes son aleatorizados en una relación de 1:1 para recibir 25 mg de vutrisirán o placebo administrado como una inyección subcutánea una vez cada 3 meses hasta 36 meses. El *endpoint* primario será evaluar la eficacia de vutrisirán en el resultado compuesto de reducir la mortalidad por todas las causas y las hospitalizaciones cardiovasculares a los 30 meses (NCT04153149).

NTLA-2001

Una alternativa a los silenciadores de ARNm es la estrategia de edición génica *in vivo* a través del sistema CRISPR-Cas9 (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats and associated Cas9 endonuclease*). NTLA-2001 es una nueva terapia de edición génica *in vivo* basada en CRISPR-Cas9, administrada por infusión intravenosa, que tiene como objetivo editar el gen TTR en los hepatocitos, lo que lleva a una disminución en la producción de TTR de tipo salvaje y mutante después de una sola administración. En modelos de ratón y primates no humanos, las dosis únicas dieron como resultado reducciones duraderas en la proteína TTR sérica del 95% o más, una reducción potencialmente mayor de la TTR que las terapias disponibles actualmente.

Por el momento fue evaluado en 6 pacientes con polineuropatía, todos los cuales tenían una clase funcional de NYHA de I⁶. La administración de este fármaco fue asociada en cada caso con reducciones sostenidas en la concentración sérica de proteína TTR con un efecto de-

pendiente de la dosis (al día 28, reducción de 52% en grupo de dosis 0,1 mg/kg y 87% en grupo de dosis 0,3 mg/kg) y eventos adversos leves.

NI006

NI006 es un anticuerpo monoclonal humano en investigación que se dirige al amiloide TTR. Se está evaluando en un ensayo de fase 1, en pacientes con cardiomiopatía por TTR de tipo variante o salvaje. El primer paciente fue enrolado a fines de 2020⁷.

NNC6019-0001

NNC6019-0001 es un anticuerpo monoclonal humanizado que está actualmente evaluándose en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo⁷. La inclusión de pacientes en dicho estudio comenzó en 2022 y contempla pacientes con amiloidosis ATTRv o ATTRwt con clases funcionales NYHA II o III. La dosis de NNC6019-0001 es de 30 mg/kg o 100 mg/kg, por vía intravenosa. El seguimiento está planteado cada 4 semanas por 52 semanas totales. Los *endpoints* primarios son cambios en la prueba de la caminata de 6 minutos y el BNP desde el basal. Los *endpoints* secundarios corresponden a mediciones cardíacas (ecocardiograma con *strain*, volumen extracelular en resonancia cardíaca, valores de troponinas), hospitalizaciones por eventos cardiovasculares y consultas en Guardia por insuficiencia cardíaca.

• Revisión de buenas prácticas clínicas

A continuación se enumeran 4 conductas de buenas prácticas clínicas desarrolladas en el proceso de elaboración de la guía y revisadas actualmente.

- Buena práctica 1: la terapéutica del paciente con cardiopatía por ATTR debe estar orientada al tratamiento de soporte, principalmente al manejo de las arritmias e insuficiencia cardíaca y al tratamiento específico de la ATTR².

- Buena práctica 2: en el tratamiento de soporte, no usar inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II) ya que favorecen la hipotensión y empeoran la precarga con deterioro posterior de la función renal y del gasto cardíaco. Además, de ser posible, evitar los betabloqueantes, ya que son mal tolerados por estos pacientes pues el efecto cronotrópico negativo de dichos fármacos implica una inhibición del mecanismo más eficaz de mejorar el gasto cardíaco en estos pacientes, que se realiza mediante el aumento de la frecuencia cardíaca. Puede utilizarse amiodarona como antiarrítmico.

Los bloqueantes de canales de calcio y la digoxina tampoco se eligen como primera línea en estos pacientes, ya que podrían presentar un efecto de unión a la proteína amiloide con mayor riesgo de efectos adversos por intoxicación digitalica⁷.

- Buena práctica 3: en el tratamiento de soporte se recomienda la anticoagulación temprana en pacientes

fibrilados, y diuréticos (preferiblemente diuréticos de asa como la furosemida en combinación con ahorradores de potasio, de ser necesario, para evitar una hipopotasemia que repercuta sobre el riesgo arritmogénico)⁶. Es menester monitorizar las alteraciones de la conducción y considerar el trasplante de corazón en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada.

- Buena práctica 4: evaluar la eficacia del tratamiento: objetivo estabilidad/mejoría clínica, bioquímica o ecocardiográfica de la enfermedad y valores del paciente².

Contribuciones de autores: Conceptualización: GB, DPdA, EV, EBB, MSS, PBS, EMN, MAA. Metodología: MC, EV, MLPM. Investigación: GB, MC, EV, EBB, MAM, MAA, MLPM. Análisis: GB, MAM, MC, MLPM. Visualización: GB, MC, DPdA, EV, EBB, EMN, MAM, MSS, PBS, MAA, MLPM. Escritura-Borrador Original: GB, MAM. Escritura-Revisión y Edición: GB, MC, DPdA, EV, EBB, EMN, MAM, MSS, PBS, MAA, MLPM. Administración del proyecto: MC, MAA, MLPM. Recursos: MAA, EMN, PBS, MSS, MLPM. Supervisión: MLPM, MAA.

Conflictos de interés: Se recibió financiamiento parcial de CELNOVA para el trabajo de escritura de esta actualización. El Grupo de Estudio de Amiloidosis (GEA) recibe financiamiento a través de la institución para becarios, actividades educativas y proyectos de amiloidosis relacionados de CELNOVA, Pfizer, Janssen y PTC BIOP.

REFERENCIAS

1. Marco MA, Carretero M, Pérez de Arenaza D, et al. ¿Qué hay de nuevo en el diagnóstico de amiloidosis? Rev. Hosp. Ital. B.Aires. 2024];43(4):209-13. <https://doi.org/10.51987/revhospitalbaires.v43i4.226>
2. Villanueva E, Carretero M, Aguirre MA, et al. Guía de tratamiento farmacológico específico de la cardiomiopatía amiloidótica por transtiretina, 2021. Medicina (B Aires). 2022;82(2):275-288.
3. Siddiqi 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(2):71-78. <https://doi.org/10.1080/13506129.2021.2000388>.
4. Tsai FJ, Nelson LT, Kline GM, et al. Characterising diflunisal as a transthyretin kinetic stabilizer at relevant concentrations in human plasma using subunit exchange. Amyloid. 2023;30(2):220-224. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2148094>.
5. 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(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>. Errata en: Eur Heart J. 2021;42(48):4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>.
6. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 *in vivo* gene editing for transthyretin amyloidosis. N Engl J Med. 2021;385(6):493-502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107454>.
7. Yadav JD, Othee H, Chan KA, et al. Transthyretin amyloid cardiomyopathy-current and future therapies. Ann Pharmacother. 2021;55(12):1502-1514. <https://doi.org/10.1177/10600280211000351>.
8. Fontana M, Buchholtz K, Engelmann MDM, et al. NNC6019-0001, a humanized monoclonal antibody, in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM): rationale and study design of a phase 2, randomized, placebo-controlled trial. Eur Heart J. 2022;43(Supplement_2):ehac544.1767. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.1767>