

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

Cambio de paradigma en el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtirretina



Paradigm shift in the diagnosis and treatment of transthyretin-related cardiac amyloidosis

Gonzalo Barge-Caballero^{a,b,c,*}, Roberto Barriales-Villa^{b,c,d} y María G. Crespo-Leiro^{a,b,c}

^a Unidad de Insuficiencia Cardíaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), A Coruña, España

^d Unidad de Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

El término amiloidosis hace referencia al depósito en el espacio extracelular de los tejidos del organismo de un material denominado amiloide, lo que provoca una alteración estructural y funcional de los distintos órganos¹. El material amiloide se constituye a partir del acúmulo de fragmentos insolubles de bajo peso molecular de un determinado tipo de proteína que, tras sufrir un cambio conformacional de su estructura secundaria, se vuelve inestable. La característica anatomopatológica más distintiva de este material es su tinción con rojo Congo y la adquisición de una birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada².

Se conocen cerca de 40 proteínas que en humanos pueden dar lugar a la formación de material amiloide, pero solo 5 de ellas lo hacen de manera significativa a nivel cardíaco³: apolipoproteína A, fibrinógeno, amiloide sérico A, cadenas ligeras y transtirretina. Las dos últimas van a ser las responsables de la aparición de amiloidosis por cadenas ligeras (AL) y por transtirretina (ATTR), los dos tipos más frecuentes que vamos a encontrar en pacientes con amiloidosis cardíaca.

La AL forma parte de un conjunto de enfermedades conocido como gammopatías monoclonales, caracterizadas por la proliferación inapropiada de un único clon de células plasmáticas que producen grandes cantidades de una sola clase de inmunoglobulina (Ig). En este caso, las células tumorales elaboran únicamente el dominio variable de un tipo de cadena ligera (lambda [λ] en el 75% de los casos). Clásicamente se ha considerado la AL como la forma más frecuente de amiloidosis cardíaca en los países desarrollados, pero es probable que esto se haya debido, como veremos más adelante, a una marcada tendencia al infradiagnóstico de la ATTR¹.

La proteína precursora en la ATTR es la transtirretina, también denominada prealbúmina. Se trata de una molécula con morfología tetramérica y de síntesis principalmente hepática (una pequeña proporción se sintetiza en los plexos coroideos y en la retina) cuya función es la de transportar la hormona tiroxina (T4) y la proteína de unión al retinol (de ahí recibe su nombre: TRANSporta TIroxina y RETINol)². En condiciones normales esta proteína presenta una tendencia natural a la

* Autor para correspondencia.

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

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2018.12.007>

2605-1532/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

fragmentación en unidades de menor tamaño y peso molecular que pueden acumularse en los tejidos y dar lugar a la formación de depósitos amiloides sin repercusión clínica, como lo demuestra su hallazgo a nivel cardiaco en un 25% de autopsias realizadas a individuos >80 años de la población general. Sin embargo, la presencia de determinadas mutaciones puntuales en el gen que codifica la proteína o simplemente una mayor predisposición individual pueden favorecer que estos depósitos provoquen una disfunción de los órganos afectados y causar las dos variantes clínicas de la ATTR: la hereditaria o *mutant* (ATTRm) y la natural o *wild type* (ATTRwt)³.

La ATTRm se transmite de forma autosómica dominante con penetrancia variable, y su prevalencia es inferior a 1:100.000 habitantes¹. El gen que codifica la transtirretina se encuentra en el cromosoma 18, habiéndose descrito más de 120 mutaciones relacionadas con la enfermedad. Esta entidad se caracteriza por la afectación neurológica (a nivel del sistema nervioso periférico, lo que se conoce como polineuropatía amiloidótica familiar [PAF]) y cardiaca, predominando una u otra en función de cuál sea la mutación causal.

La ATTRwt es una enfermedad claramente relacionada con la edad, razón por la cual con anterioridad se denominaba amiloidosis senil. Sin embargo, dado que cada vez son más los casos diagnosticados en la sexta década de la vida, este término ha caído en desuso. De igual modo, era considerada una patología prácticamente exclusiva de varones, pero estudios recientes han demostrado que hasta un 20% de los individuos que la padecen son mujeres⁴. No existen datos sólidos sobre la prevalencia de la ATTRwt, pero en líneas generales siempre ha sido considerada una enfermedad rara. No obstante, evidencia actual lleva a pensar que es mucho más común de lo que se creía y que probablemente se trate de la forma de amiloidosis cardiaca más frecuente^{5,6}. La ATTRwt afecta de manera constante al corazón y en menor medida a los tendones y ligamentos de los individuos que la padecen. Estas manifestaciones extracardiacas suelen preceder al diagnóstico de la cardiopatía en varios años e incluyen el síndrome de túnel carpiano, la estenosis de canal lumbar y la rotura traumática del tendón proximal de la porción larga del bíceps braquial (sugerida a la exploración física por la presencia del llamado signo de Popeye⁷).

La sospecha diagnóstica de ATTR se establece por la conjunción de varios elementos sugestivos obtenidos de la historia clínica, la exploración física y algunas pruebas complementarias fundamentales, como el electrocardiograma y el ecocardiograma transtorácico, pero ello no va a ser suficiente en ningún caso para realizar el diagnóstico definitivo de la enfermedad². Hasta hace unos años lo único que lo permitía era demostrar la presencia de depósitos amiloides en una muestra histológica de algún órgano afectado. Dado que en muchos casos esta entidad solo se expresa a nivel cardiaco, era frecuente necesitar la realización de una biopsia endomiocárdica, prueba invasiva que no era raro eludir dada la habitual fragilidad y la edad avanzada de los pacientes, sumado a la consideración por parte de los profesionales de ser un estudio prescindible por la ausencia de alternativas terapéuticas eficaces³.

Sin embargo, en la actualidad es posible llevar a cabo el diagnóstico de ATTR de manera no invasiva, hecho que

sin lugar a dudas ha contribuido a incrementar el número de casos detectados. En el año 2016 Gillmore et al.⁸ publicaron los resultados de un estudio multicéntrico en el que evaluaban la capacidad diagnóstica de un algoritmo que incluía la realización de una gammagrafía ósea con bifosfonatos (podía ser utilizado uno de los siguientes: hidroximetileno-difosfonato [HMDP], pirofosfato [PYP] o ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico [DPD]) marcados con ^{99m}Tc y la búsqueda de una proteína monoclonal con la realización de electroforesis e inmunofijación en sangre y orina junto con la determinación de cadenas ligeras libres en sangre. Los investigadores observaron que la combinación de una gammagrafía ósea con captación cardiaca de grado 2 o 3 y la ausencia de una proteína monoclonal en sangre y orina tenía una especificidad y un valor predictivo positivo para el diagnóstico de ATTR del 100%. De esta manera se logra establecer por tanto el diagnóstico de certeza de la enfermedad sin necesidad de hacer pruebas invasivas con potencial riesgo de complicaciones, quedando simplemente evaluar mediante técnicas de secuenciación del gen de la transtirretina la existencia o no de alguna mutación que permita diferenciar la variante ATTRm de la ATTRwt.

El tratamiento de la afección cardiaca en la ATTR se centraba de manera exclusiva en el manejo de las complicaciones, como la insuficiencia cardiaca o los trastornos del ritmo. En este aspecto, la enfermedad presenta una serie de peculiaridades que es importante tener en cuenta. Los diuréticos utilizados para el manejo de la congestión son la piedra angular del tratamiento, pero su instauración ha de realizarse de manera cuidadosa dado el mayor riesgo de hipotensión arterial en estos pacientes, sobre todo los afectados por la variante ATTRm, al asociar con frecuencia disfunción autonómica³. La marcada fisiología restrictiva de los corazones afectados por el material amiloide hace que el volumen latido sea prácticamente fijo, lo que implica que el gasto cardiaco sea muy dependiente de la frecuencia. En consecuencia, es preferible evitar la utilización de los bloqueadores beta, a no ser que sean estrictamente necesarios para el control de las taquiarritmias, situación en la que sería preferible optar por otra alternativa como la amiodarona. Otras opciones, como los antagonistas del calcio o la digoxina, están de entrada contraindicados en la ATTR dada la mayor probabilidad de toxicidad⁹. Finalmente, decir que el riesgo de eventos tromboembólicos en la amiloidosis cardiaca por transtirretina es tan elevado que el tratamiento anticoagulante está indicado en todos los pacientes con fibrilación auricular independientemente de la puntuación obtenida en la escala CHA₂DS₂-VASc. Es más, la presencia de parámetros sugestivos de mala función auricular obtenidos por ecocardiografía pueden llevar a instaurar la anticoagulación incluso en ritmo sinusal¹⁰.

Son diversas las terapias que han sido desarrolladas para el tratamiento específico de la ATTR. La evidencia disponible hasta hace poco justificaba su empleo únicamente en pacientes con ATTRm y PAF. Las dianas terapéuticas sobre las que van a actuar son fundamentalmente tres: bloqueando la síntesis de transtirretina a nivel hepático, estabilizando el tetrámero en sangre para evitar su fragmentación o eliminando los depósitos de amiloide de los tejidos⁹.

El trasplante hepático fue la primera terapia específica utilizada de forma eficaz en la ATTRm con afectación predominantemente neurológica, al eliminar la fuente principal de producción de la proteína mutada. Sin embargo, se trata de un procedimiento agresivo no exento de complicaciones y que obliga a la instauración de inmunosupresión crónica, lo que ha incentivado la búsqueda de alternativas farmacológicas.

El grupo farmacológico más estudiado ha sido el de los estabilizadores de la transtirretina, principalmente tafamidis y diflunisal, ambos de administración oral. Coelho et al.¹¹ condujeron un ensayo clínico para evaluar la eficacia y la seguridad del uso de tafamidis en pacientes con PAF por transtirretina en estadios iniciales. Aunque no se observaron diferencias significativas en los objetivos coprimarios (evaluación del cambio de puntuación en un test funcional y en otro de calidad de vida), hubo una tendencia en la cohorte de tratamiento a menor progresión de la enfermedad. Estos resultados fueron suficientes para que diversas agencias del medicamento, entre ellas la europea, aprobasen su uso en este grupo de pacientes. Conclusiones similares se obtuvieron en un ensayo clínico realizado con diflunisal, dada su capacidad para retrasar la progresión del daño neurológico y preservar la calidad de vida¹².

Recientemente se han publicado los resultados de 2 ensayos clínicos fase 3 que evaluaron la utilidad frente a placebo de 2 bloqueadores de la producción hepática de transtirretina en pacientes con PAF: inotersén (un oligonucleótido antisentido de administración subcutánea)¹³ y patisiran (una molécula de ARN de interferencia de administración intravenosa)¹⁴. Ambos obtuvieron resultados claramente favorables, consiguiendo mejorar la sintomatología y la calidad de vida en el grupo de tratamiento.

Hasta hace unos meses, ninguna de las terapias desarrolladas para el tratamiento específico de la ATTR había demostrado un sólido beneficio respecto al daño cardíaco. De ahí la extraordinaria relevancia del ensayo clínico ATTR-ACT, cuyos resultados fueron comunicados el pasado mes de agosto durante la celebración del congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de 2018 y posteriormente publicados en *The New England Journal of Medicine*¹⁵. Se trata de un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, internacional, doble ciego y controlado con placebo. Se incluyeron un total de 441 pacientes con amiloidosis cardíaca por transtirretina (335 ATTRwt y 106 ATTRm) que fueron aleatorizados a recibir tafamidis (80 mg o 20 mg, 264 pacientes) o placebo (177 pacientes) durante un periodo de seguimiento de 30 meses. El tratamiento con tafamidis se asoció a una reducción significativa del 30% de la mortalidad total y del 32% de los ingresos de causa cardiovascular, sin que ello se relacionase con un aumento significativo de la incidencia de efectos secundarios. Además, la utilización del fármaco se asoció con una menor reducción de la capacidad funcional (evaluada con el test de los 6 minutos) y de la calidad de vida. Resulta interesante destacar que mientras que el efecto sobre los síntomas se presentaba a partir de los 6 meses de tratamiento, había que esperar aproximadamente 18 meses para comenzar a observar un beneficio respecto a la mortalidad. Los autores explican este hallazgo por el tiempo que lleva alcanzar el remodelado ventricular, sirviendo de justificación para insistir en un diagnóstico y un tratamiento precoces de la enfermedad.

Considerada clásicamente una enfermedad rara, es probable que la ATTR sea la forma más frecuente de amiloidosis con afección cardíaca, particularmente la variante ATTRwt. Evidencia creciente apoya esta hipótesis, aunque son necesarios más estudios que permitan conocer con exactitud su prevalencia real en la población general. Los avances en el conocimiento de su fisiopatología y la posibilidad de establecer un diagnóstico de certeza sin la necesidad de llevar a cabo pruebas invasivas son los principales responsables del aumento del número de casos detectados al que hemos asistido en los últimos años. La realización de una exhaustiva historia clínica y una exploración física dirigida, así como una adecuada interpretación de las pruebas complementarias esenciales (como el electrocardiograma y el ecocardiograma), son claves en la búsqueda de datos sugestivos que permitan sospechar esta entidad. Finalmente, la evidencia reciente de un efecto beneficioso de tafamidis en pacientes con amiloidosis cardíaca por transtirretina, demostrando una reducción significativa de la mortalidad y los ingresos de causa cardiovascular, abre un horizonte de esperanza y supondrá sin lugar a dudas un cambio de paradigma en el tratamiento de esta enfermedad una vez el fármaco esté disponible para su uso en la práctica clínica habitual.

Conflicto de intereses

No se declara ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev*. 2015;20:117-124.
2. Barge-Caballero G, Couto-Mallón D, Barge-Caballero E, et al. ¿Cómo enfrentarse a una sospecha clínica de amiloidosis cardíaca? Un enfoque práctico para el diagnóstico. *Cardiocr.* 2017;52:27-34.
3. González-López E, López-Sainz A, García-Pavía P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtirretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:991-1004.
4. 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.
5. 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.
6. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38:2879-2887.
7. Geller HI, Singh A, Alexander KM, et al. Association between ruptured distal biceps tendon and wild-type transthyretin cardiac amyloidosis. *JAMA*. 2017;318:962-963.
8. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404-2412.
9. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2017;84:12-26.

10. Feng D, Syed IS, Marínez M, et al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119:2490–2497.
11. 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.
12. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2658–2667.
13. 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.
14. 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.
15. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007–1016.