



Tafamidis, ¿una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento de la amiloidosis cardíaca ATTR?

Dra. Camila Ramos Malcuori

Cardióloga, ex Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica

La amiloidosis es una enfermedad por depósito extracelular de sustancia amiloide. La misma puede comprometer distintos órganos, entre los que se encuentra el corazón. De las proteínas que pueden dar lugar a depósito cardíaco las más frecuentes son las cadenas ligeras, que producen la amiloidosis AL, y la transtiretina, que produce la amiloidosis ATTR. Si bien clásicamente la amiloidosis cardíaca AL se consideraba la más frecuente, nuevos avances en el diagnóstico de la amiloidosis ATTR han mostrado un incremento de su incidencia.

La transtiretina es una proteína tetramérica de producción predominantemente hepática, con sitios de unión a tiroxina y retinol (vitamina A). La misma puede disociarse en monómeros, con la consiguiente formación de proteínas fibrilares insolubles, que se depositan en los tejidos generando afectación de su estructura y función. Se describen dos variantes de amiloidosis ATTR, la hereditaria por mutaciones genéticas (poco frecuente) y la wild type, antes llamada senil (la más frecuente).

La presentación clínica suele estar dada por síntomas y signos de insuficiencia cardíaca, aunque también puede manifestarse por trastornos de la conducción o arritmias. Las técnicas de imagen, con su gran avance en las últimas décadas, han permitido establecer un diagnóstico no invasivo de amiloidosis cardíaca, e incluso del subtipo ATTR mediante la captación en el centellograma con pirofosfato. El pronóstico de estos pacientes, una vez establecido el diagnóstico, ronda en una sobrevida de 2,5-3,6 años dependiendo del tipo, el grado de afectación y la sintomatología.

El tratamiento de estos pacientes hasta hace poco tiempo se basaba exclusivamente en el abordaje sintomático, no existiendo ninguna terapéutica farmacológica específica aprobada para enlentecer o detener su evolución.

Tafamidis es un fármaco que actúa mediante estabilización de la proteína tetramérica TTR. Se une a la misma en los sitios de unión de tiroxina y la estabiliza, enlenteciendo su disociación en monómeros y retrasando así el proceso de formación de depósitos de amiloide. Su desarrollo inicial fue para el tratamiento de la polineuropatía ATTR hereditaria, siendo aprobado para esta indicación por la Agencia Europea de Medicamentos en 2011.

Presenta buena absorción por vía oral y su concentración máxima se alcanza a las 4 horas. Tiene un alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (>99%). Se elimina predominantemente por vía biliar con una semivida de 49 hs.



Las reacciones adversas más frecuentes referidas con el tratamiento con tafamidis son las infecciones del tracto urinario o genital y los síntomas gastrointestinales. No hay reportadas reacciones adversas graves.

Hay dos presentaciones farmacológicas de tafamidis, de 20 mg (tafamidis meglumina micronizado) y de 61 mg (tafamidis micronizado), presentación que corresponde a 80 mg de tafamidis meglumina. Si bien estos fármacos comparten principio activo, no son intercambiables y sus dosis recomendadas difieren. Está aprobado por la EMA desde el 2019 para el tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina nativa o hereditaria en pacientes adultos en su presentación de 61 mg. La presentación de 20 mg está aprobada para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en adultos con polineuropatía sintomática. La FDA aprueba el uso de tafamidis meglumina y tafamidis para el tratamiento en adultos de la cardiomiopatía amiloidótica por transtiretina de tipo *wild type* u hereditaria para reducir la mortalidad y las hospitalizaciones cardiovasculares.

Estudios iniciales con tafamidis en amiloidosis cardíaca ATTR hereditaria demostraron a los 12 meses, en 21 pacientes estudiados, estabilización de la proteína TTR y ausencia de empeoramiento de los niveles de NT-proBNP y parámetros ecocardiográficos, incluyendo espesor parietal, masa del ventrículo izquierdo, fracción de eyección y parámetros de función diastólica. En un estudio fase 2 que incluyó 31 pacientes con amiloidosis cardíaca ATTR publicado en 2015, tafamidis 20 mg mostró altas tasas de estabilización de la proteína ATTR a 12 meses de seguimiento, con parámetros estables en péptidos natriuréticos y ecocardiográficos, y fue bien tolerado. De cualquier manera casi la mitad de los pacientes presentaron progresión de la enfermedad al año, dado por ingresos por insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular o síncope. Un estudio retrospectivo unicéntrico asoció el uso de tafamidis con mejoría de la supervivencia y menor tasa de trasplante cardíaco en 120 pacientes con amiloidosis cardíaca ATTR, pero el uso de tafamidis estaba asociado a enfermedad más precoz que el grupo que no lo había recibido.

La aprobación para el tratamiento de la amiloidosis cardíaca se basa en los resultados del estudio "Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy" (ATTR-ACT) publicado en 2018 en *New England Journal of Medicine*. Se trata de un estudio multicéntrico, internacional, doble ciego, controlado con placebo en fase III. El estudio fue patrocinado y financiado por el laboratorio Pfizer. El mismo incluyó 441 pacientes con amiloidosis cardíaca ATTR *wild type* o hereditaria confirmada por biopsia o presencia de proteína precursora de transtiretina. La afectación cardíaca fue establecida mediante parámetros ecocardiográficos, internaciones por insuficiencia cardíaca, signos de retención hidrosalina y péptidos natriuréticos. Los pacientes debían tener una marcha de 6 minutos mayor a 100 m para ser incluidos. Se excluyeron paciente con insuficiencia cardíaca de otras etiologías, clase funcional IV de la NYHA, amiloidosis AL, historia de trasplante cardíaco o hepático, dispositivo cardíaco implantado, tratamiento previo con tafamidis, filtrado glomerular menor a 25 ml/min/m², elevación de las transaminasas hepáticas,



malnutrición severa, tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, doxiciclina, antagonistas de los canales de calcio o digoxina. Se incluyeron 441 pacientes de 48 centros en 13 países que fueron aleatorizados a 3 grupos en una relación 2:1:2 (tafamidis 80 mg, tafamidis 20 mg y placebo). Se realizó un seguimiento por 30 meses y la variable primaria fue mortalidad por todas las causas y hospitalizaciones de causa cardiovascular. El análisis se realizó entre los 264 pacientes que recibieron tafamidis (20 mg u 80 mg) y los 177 pacientes que recibieron placebo, y se evaluó por intención de tratar. La edad media fue de 74 años y casi 90% de los pacientes fueron hombres. El subtipo *wild type* representó 75% de los pacientes y la mayoría se encontraban en clase funcional II-III de la NYHA. Menos de 30% estaban bajo tratamiento con betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y más de 65% estaban con diuréticos. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo media fue de 48% para ambos grupos, con un espesor promedio del septum interventricular de 16 mm. Los pacientes que recibieron tafamidis en sus dos dosis presentaron menor mortalidad de todas las causas durante el seguimiento a 30 meses con un efecto que se evidenció desde los 18 meses (29,5% vs. 42,9%, HR 0,70 (IC 95% 0,51-0,96), reducción de riesgo de 30,2%). El uso de tafamidis también se asoció a reducción de las hospitalizaciones de causa cardiovascular (RR 0,68, IC 95% 0,56-0,81, reducción de riesgo de 32,4%). En las variables secundarias tafamidis mostró menor declinación del test de marcha de 6 minutos ($P < 0,001$) y de la calidad de vida evaluada por el cuestionario de Kansas City ($P < 0,001$) desde los 6 meses de tratamiento. Los efectos adversos reportados tuvieron tasas similares en el grupo tafamidis (ambas dosis) y en el grupo placebo, y no se reportaron eventos de gravedad. Los efectos adversos más frecuentes previamente descritos para tafamidis, como diarrea o infecciones del tracto urinario, fueron más frecuentes en el grupo placebo.

El diagnóstico de amiloidosis cardíaca ATTR es cada vez más frecuente en nuestra práctica clínica. Contar con nuevas alternativas farmacológicas para su tratamiento que enlentezcan su progresión o mejoren la supervivencia es un hecho de alto valor terapéutico. Se debe considerar que la evidencia científica aún es escasa, se basa en los resultados de un único estudio con pocos pacientes, por lo que se deberá continuar con su evaluación en la práctica clínica para establecer su verdadero lugar en la terapéutica, monitorizando tanto su efectividad como aspectos vinculados a su seguridad, y disponer de más estudios que evalúen su eficacia. La disponibilidad del medicamento en nuestro medio, así como su probable elevado costo, serán sin duda limitantes para determinar estos aspectos en caso de considerar recomendaciones nacionales en base a experiencia local.

Bibliografía

Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13; 379(11):1007-1016.



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 13 No.1

Abril 2022

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

Maurer MS, Grogan DR, Judge DP, et al. Tafamidis in transthyretin amyloid cardiomyopathy: effects on transthyretin stabilization and clinical outcomes. *Circ Heart Fail* 2015;8:519-26.

González-López E, López-Sainz A, García-Pavía P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(11):991–1004.

Ficha técnica tafamidis FDA. Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/211996Orig1s000,%20212161Orig1s000Approv.pdf

Ficha técnica AEMPS tafamidis 61 mg. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1110717003/FT_1110717003.html

Ficha técnica AEMPS tafamidis meglumina 20 mg. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/11717001/FT_11717001.pdf

Merlini G, Planté-Bordeneuve V, Judge DP, Schmidt H, Obici L, Perlini S, et al. Effects of Tafamidis on Transthyretin Stabilization and Clinical Outcomes in Patients with Non-Val30Met Transthyretin Amyloidosis. *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* (2013) 6:1011–1020.

Grogan M, Scott CG, Kyle RA, et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1014-20.

Gillmore JD, Damy T, Fontana M, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2017 October 18 (Epub ahead of print).

Rosenblum H, Castano A, Alvarez J, Goldsmith J, Helmke S, Maurer MS. TTR (transthyretin) stabilizers are associated with improved survival in patients with TTR cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2018;11(4):e004769.

Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13; 379(11):1007-1016.

Coelho T, Merlini G, Bulawa CE, et al. Mechanism of action and clinical application of tafamidis in hereditary transthyretin amyloidosis. *Neurol Ther* 2016;5:1-25.