

Cardiomiopatía Amiloide por Transtiretina: Análisis del Rol Terapéutico del Tafamidis

Esteban Zavaleta-Monestel^{1*}
 Ricardo Quesada-Villaseñor²
 Alexa León-Obando³
 Sebastián Arguedas-Chacón²
 Adriana Anchía-Alfaro²
 Jonathan García-Montero²
 Juliana Salas-Segura⁴
 Luis Abel Gutiérrez Jaikel⁴

1. Jefatura de Farmacia, Hospital Clínica Bíblica, San José, CRI.
 2. Departamento de Investigación, Hospital Clínica Bíblica, San José, CRI.
 3. Facultad de Farmacia, Universidad de Iberoamérica, San José, CRI.
 4. Departamento de Cardiología, Hospital Clínica Bíblica, San José, CRI.
- * Correspondencia: ezavaleta@clinicabiblica.com

Recibido 24 de junio, 2024. Aceptado 30 de octubre, 2024.

RESUMEN

Introducción y objetivo: El tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina (TTR) se basa en dos estrategias fundamentales: la terapia de apoyo y la terapia modificadora de la enfermedad. La terapia de apoyo tiene como objetivo prevenir y controlar las complicaciones de la enfermedad, brindando soporte a los órganos afectados y mejorando la calidad de vida del paciente. Por otro lado, la terapia modificadora de la enfermedad se enfoca en interrumpir o ralentizar la producción y acumulación de las fibrillas amiloides, responsables del daño tisular. Esta terapia emplea medicamentos que actúan en diferentes etapas de la amiloidogénesis: silenciamiento del gen TTR para reducir la producción de la proteína, estabilización de la TTR circulante para impedir su disociación y formación de monómeros, y destrucción y reabsorción de depósitos amiloides ya formados. Se evaluarán rigurosamente sus beneficios, eficacia y seguridad como tratamiento para la amiloidosis cardíaca.

Métodos: Se realizó una revisión de la literatura de estudios publicados entre 2013 y 2024 en bases de datos electrónicas como PubMed, Google Scholar, ELSEVIER, UpToDate y ClinicalKey, con el objetivo principal de evaluar la eficacia y relevancia clínica de tafamidis en la amiloidosis cardíaca.

Resultados: Los estudios clínicos han demostrado que tafamidis meglumina es un medicamento seguro y eficaz para el tratamiento de la ATTR por mutación V30M y ATTR-CM. El medicamento ha sido asociado con una reducción en la tasa de hospitalizaciones por causas cardiovasculares, una mejoría de la función cardíaca y una mejor calidad de vida en los pacientes.

Conclusiones: Tafamidis ha demostrado ser una terapia eficaz y segura para la amiloidosis cardíaca por transtiretina, mejorando significativamente la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Aunque enfrenta desafíos de accesibilidad debido a su costo, se posiciona como un pilar en el tratamiento de esta enfermedad. La investigación continua es crucial para optimizar su uso y desarrollar terapias complementarias.

Palabras claves: Amiloidosis cardíaca, Tafamidis, tetramérica, monómeros, estabilizador de transtiretina, mutación V30M.

ABSTRACT

Introduction and Objective: The treatment of transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis is based on two fundamental strategies: supportive therapy and disease-modifying therapy. Supportive therapy aims to prevent and control disease complications, providing support to affected organs and improving patient quality of life. In contrast, disease-modifying therapy focuses on interrupting or slowing the production and accumulation of amyloid fibrils responsible for tissue

Cardiomiopatía Amiloide por Transtiretina: Análisis del Rol Terapéutico del Tafamidis

Esteban Zavaleta-Monestel, Ricardo Quesada-Villaseñor, Alexa León-Obando, Sebastián Arguedas-Chacón, Adriana Anchía-Alfaro, Jonathan García-Montero, Juliana Salas-Segura, Luis Abel Gutiérrez Jaikel



damage. This therapy employs drugs that act at different stages of amyloidogenesis: silencing the TTR gene to reduce protein production, stabilizing circulating TTR to prevent its dissociation and monomer formation, and destroying and reabsorbing already formed amyloid deposits. The benefits, efficacy, and safety of these therapies as treatments for cardiac amyloidosis will be rigorously evaluated.

Methods: An literature review of studies published between 2013 and 2024 was conducted in electronic databases such as PubMed, Google Scholar, ELSEVIER, UpToDate, and ClinicalKey, with the primary objective of evaluating the efficacy and clinical relevance of tafamidis in cardiac amyloidosis.

Results: Clinical trials have shown that tafamidis meglumine is a safe and effective medication for the treatment of ATTRv30M and ATTR-CM. The drug has been associated with a reduction in the rate of cardiovascular-related hospitalizations, improved cardiac function, and better quality of life in patients.

Conclusions: Tafamidis has proven to be an effective and safe therapy for transthyretin cardiac amyloidosis, significantly improving patient survival and quality of life. Although it faces accessibility challenges due to its cost, it stands as a cornerstone in the treatment of this disease. Continuous research is crucial to optimize its use and develop complementary therapies.

Key words: Cardiac amyloidosis, Tafamidis, Tetramer, Monomers, Transthyretin stabilizer, V30M mutation.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una patología sistémica que se manifiesta por la acumulación de amiloide fuera de las células, lo que puede perjudicar la estructura y función de diversos órganos y sistemas, comúnmente en el corazón (2). Entre las diferentes formas en las que se puede clasificar la amiloidosis cardíaca, se encuentra la amiloidosis cardíaca por transtiretina que, a su vez, se manifiesta de diferentes formas (3) La transtiretina (TTR), también conocida como prealbúmina, es una proteína plasmática de estructura tetramérica, producida principalmente en el hígado, y responsable del transporte de tiroxina y retinol. En la actualidad se reconocen 36 tipos de amiloidosis, cada uno definido por la proteína específica que se desdobra y forma depósitos amiloides. Entre las formas más comunes de amiloidosis, se encuentra la Amiloidosis relacionada con la Transtiretina (TTR), la cual puede ser hereditaria (ATTRv) o no hereditaria (ATTRw), la Amiloidosis de cadenas ligeras (AL) (esta forma surge de la acumulación anormal de cadenas ligeras de inmunoglobulina) y la Amiloidosis AA (este tipo se desarrolla como consecuencia de enfermedades inflamatorias crónicas) (4).

En su estado nativo, la TTR tetramérica puede descomponerse en dímeros y monómeros, que pueden replegarse y formar fibrillas de amiloide, las cuales se acumulan, lo dicho anteriormente es lo que desencadena una amiloidosis cardíaca (5). Dichos monómeros plegados de manera incorrecta son más vulnerables a sufrir procesos de desnaturalización, lo que posteriormente se presenta en amiloide (1) La forma más común de manifestarse este tipo de amiloidosis es la hereditaria y se desencadena por medio de mutaciones que le generan inestabilidad a la proteína TTR (4).

La amiloidosis cardíaca, es precisamente una enfermedad que se presenta como resultado tras el acúmulo de esas fibrillas de amiloide en el tejido miocárdico, lo que provoca una disfunción cardíaca significativa (6,7). Cuando la proteína

TTR se pliega de manera incorrecta y deposita en esas fibrillas de amiloide, además de provocar insuficiencia cardíaca, también pueden causar anomalías en la conducción o arritmias, incluyendo la fibrilación auricular (8). El desarrollo y la formación de estas fibrillas de amiloide también está relacionado con el envejecimiento y, en ciertos pacientes, con mutaciones hereditarias en la secuencia del gen TTR (6).

La ATTR puede presentarse con una secuencia genética normal (ATTR de tipo silvestre) o con una secuencia genética anormal (ATTR variante). La ATTR de tipo silvestre se manifiesta predominantemente como cardiomiopatía, mientras que la ATTR variante puede causar tanto cardiomiopatía como polineuropatía (6).

El diagnóstico de la amiloidosis suele lograrse mediante la biopsia de un órgano clínicamente afectado. No obstante, cuando se sospecha clínicamente la presencia de amiloidosis, la biopsia de tejido graso subcutáneo, glándula salival o recto permite establecer el diagnóstico en un porcentaje que oscila entre el 50% y el 80% de los pacientes con amiloidosis AL (9).

Por otra parte, en sospechas de amiloidosis cardíaca, la confirmación histológica puede ser un desafío y podría requerir la realización de una biopsia endomiocárdica (BEM). Sin embargo, la obtención de resultados diagnósticos en estos casos suele ser más baja, lo que frecuentemente conlleva la necesidad de realizar esta BEM para confirmar el diagnóstico (10).

Cabe rescatar, que la práctica de una BEM presenta ciertos riesgos de complicaciones, como la perforación del músculo y el taponamiento cardíaco, los cuales pueden ser mortales y demandan habilidades especializadas que podrían ocasionar demoras en el diagnóstico (11).

El diagnóstico de esta enfermedad, a menudo se retrasa o se omite debido a la baja especificidad de la ecocardiografía y la tradicional necesidad de confirmación histológica. Se sabe desde hace tiempo que los trazadores de gammagrafía

ósea marcados con tecnecio pueden identificar depósitos de amiloide en el miocardio, y recientemente se ha reconsiderado su uso para diagnosticar la amiloidosis cardíaca ATTR (8).

Como parte de las consecuencias del depósito de amiloide a nivel cardíaco, la insuficiencia cardíaca (IC) es una de ellas. La IC es un desafío importante para la salud pública mundial por su alta prevalencia e incidencia y contribuye significativamente a la morbimortalidad. Es la principal causa de hospitalización en personas mayores de 65 años en España (12).

Es por ello, que los diuréticos de asa, tales como furosemida, torasemida y bumetanida, se utilizan como tratamiento primario para el exceso de líquido y el alivio sintomático en pacientes con insuficiencia cardíaca por amiloidosis ATTR (6). Sin embargo, el tratamiento oportuno de la amiloidosis cardíaca es fundamental para evitar el progreso de esta a la IC, entre otras complicaciones.

Debido a esta situación, se han diseñado diversas estrategias de tratamiento farmacológico en los últimos años. Con el propósito de frenar la progresión de la enfermedad, se han evaluado en ensayos clínicos fármacos que tienen como objetivo estabilizar el tetramérico de transtiretina o suprimir la síntesis de esta proteína en el hígado (13).

La Agencia Europea de Medicamentos, aprobó en el año 2020, el uso del medicamento tafamidis, para el tratamiento de la amiloidosis cardíaca, luego de que, en un ensayo clínico, publicado en el 2018, evidenció una reducción significativa en la mortalidad y reducir las hospitalizaciones debido a la descompensación cardíaca, mejorando la calidad de vida de estos pacientes (14).

Por otra parte, en el año 2019, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) aprobó el uso del Tafamidis en el tratamiento de la amiloidosis cardíaca, el cual calificó como un "avance importante" en este ámbito terapéutico. Sin embargo, debido al novedoso abordaje terapéutico, entre otras razones, existen desafíos importantes en la asequibilidad del medicamento debido a su costo (15).

Esta revisión bibliográfica, tiene como objetivo en estudiar los beneficios del medicamento tafamidis, evaluando rigurosamente la eficacia y seguridad de este como método terapéutico en pacientes con amiloidosis cardíaca.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Se realizó una revisión bibliográfica, de manera exhaustiva, en bases de datos electrónicas como PubMed, Google Scholar, ELSEVIER, UpToDate y ClinicalKey. La búsqueda se centró en estudios publicados entre 2013 y 2024. El objetivo principal de esta revisión fue evaluar la eficacia y relevancia clínica de tafamidis y su impacto en la amiloidosis cardíaca como medida terapéutica.

Cardiomiopatía Amiloide por Transtiretina: Análisis del Rol Terapéutico del Tafamidis

Esteban Zavaleta-Monestel, Ricardo Quesada-Villaseñor, Alexa León-Obando, Sebastián Arguedas-Chacón, Adriana Anchia-Alfaro, Jonathan García-Monter, Juliana Salas-Segura, Luis Abel Gutiérrez Jaikel

Recopilación de datos

Para garantizar la relevancia y calidad de los estudios, se seleccionaron y definieron criterios específicos de inclusión y exclusión. Como criterios de inclusión, se tomaron aquellos artículos que abordaran el uso de tafamidis en el contexto de la amiloidosis cardíaca, estudios que discutieran la importancia del tratamiento de la amiloidosis cardíaca e investigaciones sobre el impacto del tafamidis en los pacientes con IC por amiloidosis. Por otra parte, aquellos estudios que investigaran temas diferentes al medicamento tafamidis, publicaciones fuera del rango de años 2013-2024, artículos no disponibles en inglés o español y revisiones sin datos primarios relevantes fueron excluidos.

DISCUSIÓN

Desarrollo del medicamento

La necesidad de generar nuevas formas de tratamiento surgen ya que desde hace varios años atrás, la primera línea de tratamiento para polineuropatía amiloidótica familiar, la cual es un tipo de amiloidosis cardíaca por transtiretina hereditaria es el trasplante de hígado ya que es el órgano que sintetiza la proteína que desencadena dicha patología (16). Lo dicho anteriormente consiste en realizarle un cambio de hígado al paciente con diferente código genético para evitar que se replique la producción de proteínas anómalas en el organismo del paciente (17). A pesar de que el trasplante de hígado es una buena alternativa y se comprueba en estudios anteriores sobre la favorable evolución clínica que presentan los pacientes, se convierte en un tratamiento limitado para algunos pacientes ya que se indica para paciente jóvenes que presentes una variante específica de la enfermedad y en estados iniciales de la enfermedad (18).

La idea de modificar la vía de formación de fibrillas amiloides del TTR se originó a partir de observaciones in vitro que mostraron que las mutaciones en la proteína TTR desestabilizan su estructura tetramérica, aumentando la formación de fibrillas amiloides. Si esta desestabilización era un factor en la patogénesis amiloide, los agentes terapéuticos que estabilizan la estructura del TTR podrían interferir en la formación de amiloides (19).

Estudios adicionales revelaron que la unión de tiroxina al TTR estabiliza la proteína en solución. Esto llevó a la búsqueda de compuestos orgánicos pequeños y no tóxicos que pudieran unirse al sitio de unión de TTR-tiroxina y, de este modo, estabilizar la estructura del TTR. Se demostró que el diflunisal, un antiinflamatorio utilizado en el tratamiento de la artritis podía lograr esta estabilización, lo que incentivó estudios adicionales para identificar compuestos sintéticos seguros que pudieran estabilizar TTR de manera más potente (19-21).

Entre los estabilizadores cinéticos de TTR, se investigaron los benzoxazoles para identificar un candidato oral eficaz y seguro para pacientes con cardiomiopatía. Tafamidis o



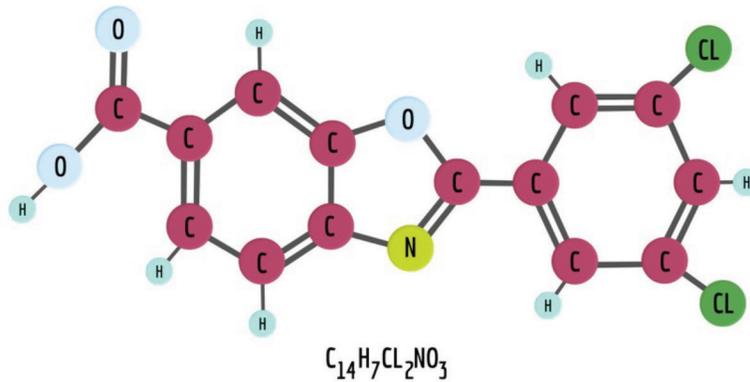


Figura 1. Representación de la estructura molecular de tafamidis.

ácido 2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol-6-carboxílico (figura 1), un ácido benzoxazólico, fue seleccionado para desarrollo clínico (20). Este compuesto se une selectivamente a TTR y estabiliza tanto la forma silvestre como las mutantes bajo diversas condiciones, deteniendo la cascada amiloidogénica (19). Un estudio demostró que tafamidis estabiliza las mutaciones Val30Met y V122I, además de otras 30 variantes amiloidogénicas. Tafamidis reduce la disociación del tetrámero a pH fisiológico y se une con alta afinidad a TTR, sin afectar significativamente el metabolismo tiroideo (19).

La ilustración representa la estructura esquelética de la molécula tafamidis o ácido 2-(3,5-diclorofenil)-benzoxazol-6-carboxílico, su composición en forma molecular señala: #14 átomos de Carbono (C), #7 átomos de Hidrógeno (H), #2 átomos de Cloro (Cl), #1 átomo de Nitrógeno (N) y #3 átomos de oxígeno (O). Imagen fue creada por el autor del artículo.

MECANISMO DE ACCIÓN

Farmacodinámica

El tafamidis se distingue por su mecanismo de acción específico, que estabiliza la estructura tetramérica de la TTR,

previniendo su disociación y subsecuente formación de fibrillas amiloides tóxicas. La acción principal radica en su capacidad para unirse con alta afinidad a los sitios de unión de tiroxina (T4) en la TTR (22).

Este proceso se realiza con una cinética negativa de cooperatividad, lo que significa que la unión de la primera molécula de tafamidis a un sitio de T4 incrementa la dificultad de que una segunda molécula se una al segundo sitio (23). Esta unión reduce significativamente la probabilidad de disociación del tetrámero de TTR en monómeros inestables, que son los precursores directos de los agregados amiloides (24). En estudios de cristalografía de rayos X, se ha demostrado que tafamidis ocupa las cavidades hidrofóbicas dentro de la TTR, contribuyendo a una estabilización estructural que es crucial para impedir el proceso amiloidogénico (25). En la figura 2 a continuación se muestra el proceso de formación de las fibrillas amiloides.

La ilustración anterior representa un panorama de los múltiples abordajes terapéuticos que en la actualidad son utilizados para intervenir en la amiloidogenesis, desde el trasplante renal, hasta la eliminación de los depósitos amiloides.

Los supresores genéticos, como el patisiran, bloquea la expresión del ARN que sintetiza la transtiretina en los

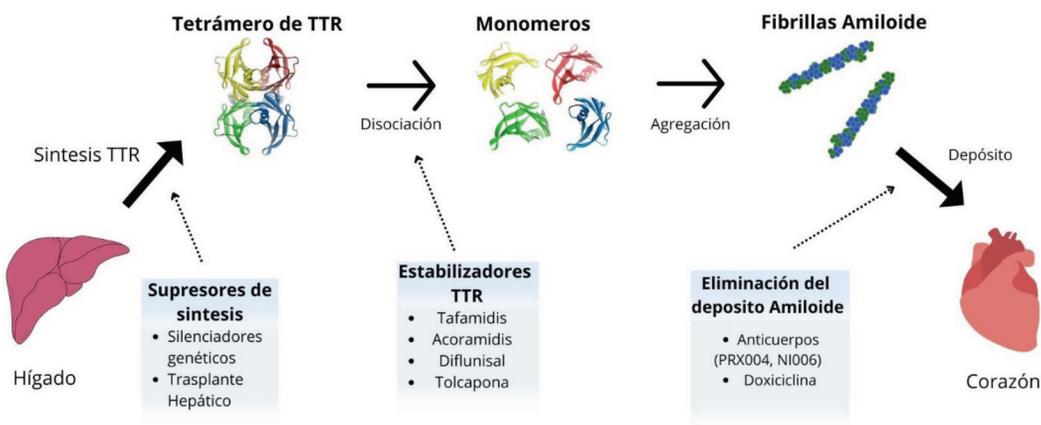


Figura 2. Proceso esquemático de la síntesis de las fibras de amiloide. Adaptada de Gonzáles et al. (2).

Cardiomiopatía Amiloide por Transtiretina: Análisis del Rol Terapéutico del Tafamidis
Esteban Zavaleta-Monestel, Ricardo Quesada-Villaseñor, Alexa León-Obando, Sebastián Arguedas-Chacón, Adriana Anchía-Alfaro, Jonathan García-Monter, Juliana Salas-Segura, Luis Abel Gutiérrez Jaikel



hepatocitos, evitando así, la cascada sintética que forma las fibrillas de amiloide (26).

Por otra parte, los estabilizadores TTR (Figura 2), como el tafamidis, actúa uniéndose con una alta afinidad en los sitios de unión a T4, de la TTR (19). De esta manera, la unión otorga estabilización del tetrámero de TTR, evitando su disociación en monómeros, que eventualmente se agregarían formando las fibrillas de amiloide, concluyendo en depósitos de amiloide extracelular (27).

Esto se logró, determinando como se une el tafamidis a la TTR mediante 2 métodos: El primer método analizó cómo cambian las subunidades de TTR en función de la concentración de tafamidis, observando que esta molécula reduce la disociación de TTR. Los datos obtenidos permitieron calcular las constantes de unión (K_a), revelando que la afinidad de tafamidis para los sitios de unión es muy alta (27). El segundo método, mediante la calorimetría de titulación isotérmica (ITC), se analizó el calor liberado cuando se añadió tafamidis a una solución de TTR. Este análisis también mostró una alta afinidad de este fármaco por TTR, con constantes de disociación (K_d) de: K_{d1} de 3 nM (nanomolar) y K_{d2} de 278 nM (vs K_{d1} de 2 nM y K_{d2} de 154 nM con el primer método) (28). Pese a las pequeñas diferencias en los valores de K_{d2} entre los dos métodos, la discrepancia es mínima en términos de energía, indicando una buena concordancia en la afinidad de unión (29).

Además, tafamidis ha mostrado eficacia en la inhibición de la formación de fibrillas amiloides bajo condiciones tanto desnaturalizantes como fisiológicas. En condiciones experimentales diseñadas para promover la amiloidogénesis, asimismo, este fármaco ha demostrado una capacidad dosis-dependiente para reducir la formación de fibrillas amiloides de TTR tipo silvestre y de variantes mutantes clínicamente relevantes como V30M y V122I (30). La estabilización del tetrámero de TTR refleja en una reducción significativa de la turbidez, un indicador directo de la formación de fibrillas amiloides en solución (19).

Un aspecto crucial de la farmacodinámica de tafamidis es su selectividad para unirse a la TTR en el contexto del plasma humano, que contiene una vasta diversidad de proteínas (31). Estudios de inmunocaptura y análisis por HPLC (Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia) han confirmado que tafamidis se une a la TTR con una alta especificidad y con una relación molar tafamidis cercana a 1:1 (31). Esta especificidad asegura que tafamidis ejerza su efecto terapéutico sin interferir significativamente con otras proteínas plasmáticas, minimizando potenciales efectos secundarios y optimizando su perfil de seguridad (20,30,31).

Farmacocinética

Como parte de las propiedades farmacocinéticas que presenta tafamidis, se indica que su absorción después de la administración por vía oral en ayunas alcanza una concentración máxima después de 1,75 horas, se indica que el

consumo de este fármaco en conjunto con alimentos enlentece la absorción del mismo pero no su biodisponibilidad (32). Además, se establece un volumen de distribución aparente es de 25,7 litros en un estado de equilibrio y una unión a proteínas plasmáticas del 99,9%. En datos preclínicos se dice que tafamidis se metaboliza gran parte por glucoronidación y que el resto se recupera por heces y orina (32). Con lo que respecta a la metabolización de este medicamento, se ha observado en los diferentes estudios una glucuronidación, pero a ciencia cierta, no se comprende del todo dicha metabolización; además, aproximadamente el 22% de la dosis administrada se logra recuperar en orina (33). En pacientes sanos, tomando durante 14 días una tableta de 20mg de tafamidis, la semivida es de 59 horas con un aclaramiento medio total de 0,42 L/h (32). Se excreta en un 59% de la dosis sin metabolizar por medio de heces (33).

Estudios Clínicos

Los estudios que se mostrarán a continuación en la Tabla 1 son algunos de los principales ensayos clínicos realizados durante el descubrimiento de tafamidis, para demostrar su seguridad y eficacia (20,34–38).

En estudios realizados con anterioridad se puede observar que la utilización de tafamidis está asociado a la reducción en hospitalizaciones en pacientes con enfermedades cardiovasculares, mejorando la función y calidad de vida de los pacientes con amiloidosis cardiaca por transtiretina (38).

INDICACIONES CLINICAS

Dosis

Para la dosificación en el tratamiento de la amiloidosis cardíaca, el uso de tafamidis ha demostrado ser una opción terapéutica eficaz bajo las siguientes pautas terapéuticas y está disponible en dos formulaciones: tafamidis (comercializado como Vyndamax®) y tafamidis meglumina (comercializado como Vyndaquel®). A continuación, se presenta la Tabla 2 que resume las diferencias en la dosificación y administración de estas dos formulaciones (39):

Comparativa con otros medicamentos

Tafamidis y diflunisal han sido fundamentales en el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina. Se ha observado como tafamidis ha demostrado eficacia particularmente en la miocardiopatía amiloide por transtiretina, lo que ha llevado a una transformación significativa en el diagnóstico y manejo de esta enfermedad multisistémica (40). El estudio ATTR-ACT demostró que tafamidis es eficaz en el tratamiento de ATTR-CM, particularmente en etapas tempranas de la enfermedad y está indicado tanto para la polineuropatía amiloide por transtiretina como para la miocardiopatía amiloide por transtiretina (14).

Por otra parte, el diflunisal, al igual que Tafamidis, es un estabilizador de TTR que previene la disociación del tetrámero y la subsecuente formación de fibrillas amiloides. Fue uno

Cardiomiopatía Amiloide por Transtiretina: Análisis del Rol Terapéutico del Tafamidis

Esteban Zavaleta-Monestel, Ricardo Quesada-Villaseñor, Alexa León-Obando, Sebastián Arguedas-Chacón, Adriana Anchia-Alfaro, Jonathan García-Monter, Juliana Salas-Segura, Luis Abel Gutiérrez Jaikel



Tabla 1
Principales estudios clínicos realizados durante el desarrollo y aprobación del medicamento tafamidis.

| Estudio | Fase | Diseño | Tipo de pacientes | Dosis | Vía de administración | Duración |
|-----------|--------|---------------------------------------|--|---|-----------------------|----------|
| Fx-002 | I | Doble ciego | Sano | Periodo 1: 20, 60, 120mg tafamidis meglumina cápsula 1 o solución 1 Periodo 2: 15, 30, 60mg | Vía Oral | 12 meses |
| Fx-003 | I | Paralelo | Sano | 20mg Tafamidis meglumina Solución 1 | Vía Oral | 12 meses |
| Fx-004 | I | Paralelo | Sano | Grupo 1: 20mg tafamidis meglumina, solución 1 Grupo 2: 20mg tafamidis meglumina cápsula 1 Grupo 3: 2 cápsulas de 10 mg de tafamidis meglumina | Vía Oral | 18 meses |
| Fx-005 | II/III | Aleatorio, doble ciego, multicéntrico | Pacientes portadores de la mutación V30M | 20 mg | Vía Oral | 18 mese |
| Fx-006 | II/III | Aleatorio, doble ciego, multicéntrico | Pacientes portadores de la mutación V30M | 20 mg Tafamidis meglumina | Vía Oral | 12 meses |
| Fx-1A-201 | II | Abierto, Multicéntrico | Pacientes con ATTR-NP | 20 mg | Vía Oral | 12 mese |
| Fx-1B-201 | II | Multicéntrico | Pacientes con MC-ATTR natural o con mutación Val122Ile | 20 mg Tafamidis meglumina | Vía Oral | 12 meses |

Tabla 2
que resume las diferencias en la dosificación y administración de estas dos formulaciones.

| Fármaco | Vía de administración | Potencia | Tratamiento |
|---------------------------------|-----------------------|----------|--------------------------|
| Tafamidis (Vyndamax®) | Vía oral | 61mg | 1 Cápsula cada 24 horas |
| Tafamidis meglumina (Vyndaqel®) | | 20mg | 4 Cápsulas cada 24 horas |

de los primeros medicamentos en demostrar la viabilidad del enfoque de estabilización de TTR para tratar la amiloidosis por transtiretina, aunque su uso es menos frecuente que tafamidis (41).

Otro estabilizador de la TTR, el acoramidis, aunque aún se encuentra en fases de ensayo clínico (fase III), ha mostrado resultados prometedores y demostró un efecto significativo del tratamiento de la miocardiopatía amiloide (40). Los resultados del ensayo ATTRIBUTE-CM, mostraron una importante respuesta positiva a nivel clínico, con beneficios significativos en términos de mortalidad, hospitalización cardiovascular, niveles de NT-proBNP y capacidad funcional (42).

Otro surgimiento, ha sido el potencial de la tolcapona, un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) aprobado por la FDA para tratar la enfermedad de Parkinson, como un potente inhibidor de la agregación de la transtiretina (TTR) (2). La tolcapona se une de manera específica a la TTR en el plasma humano, estabiliza el tetrámero nativo en humanos, y previene la citotoxicidad causada por la TTR.

Estudios de estructuras cristalinas de la tolcapona unida a la TTR de tipo silvestre y a la variante asociada a

miocardiopatía V122I han demostrado que se acopla de manera, inclusive más efectiva al T4 de la TTR que el tafamidis (43). Estos hallazgos indican que la tolcapona, tiene una posición prometedora para el tratamiento de la polineuropatía amiloide familiar (FAP), incluyendo aquellas que afectan el sistema nervioso central, para las cuales no existe una terapia con pequeñas moléculas.

Sin embargo, la tolcapona inhibe significativamente la agregación de tres variantes de TTR asociadas con la amiloidosis leptomeníngea y también penetra la barrera hemoencefálica, lo que sugiere su posible uso en el tratamiento de formas de amiloidosis del SNC, que no pueden ser tratadas eficientemente con trasplante hepático, por lo que estaría más enfocada al abordaje neurológico que cardiaco (44).

Efectos adversos

Las reacciones adversas reportadas por el uso de tafamidis durante el tratamiento de la amiloidosis cardiaca, se evidencian principalmente a nivel del sistema genitourinario y del sistema gastrointestinal. Estas reacciones adversas, se han clasificado como leves y principalmente se presentan como

Cardiomiopatía Amiloide por Transtiretina: Análisis del Rol Terapéutico del Tafamidis
Esteban Zavaleta-Monestel, Ricardo Quesada-Villaseñor, Alexa León-Obando, Sebastián Arguedas-Chacón, Adriana Anchía-Alfaro, Jonathan García-Monter, Juliana Salas-Segura, Luis Abel Gutiérrez Jaikel



infecciones del tracto genitourinario y síntomas de malestar general a nivel intestinal, como cuadros de diarrea (45).

El estudio Fx-005, además de los efectos adversos ya mencionados anteriormente, también señala otras reacciones adversas, que, en menor frecuencia, se presentaron en los pacientes como el dolor en las extremidades o dolor abdominal. Los efectos adversos graves no se reportaron durante los estudios directamente relacionados al tratamiento, sin embargo, aquellos reportes de eventos graves se asociaron a las comorbilidades existentes de fondo en estos pacientes y no al medicamento (46). De acuerdo a los informes facilitados por las guías de prácticas clínicas, no se reportan mayores inconvenientes o reacciones adversas listados por los fabricantes del medicamento (39).

Contraindicaciones e Interacciones

Este medicamento está contraindicado en pacientes desarrollen una hipersensibilidad algún excipiente de su composición. Con lo que respecta las interacciones, tafamidis mostró potencial inhibidor del transportador del eflujo de proteínas resistentes al cáncer de mama (BCRP) lo que puede ocasionar un aumento en la exposición sistémica del sustrato de dicho transportador, como por ejemplo: Imatinib, metotrexato, rosuvastatina y demás (37). Lo dicho anteriormente puede suceder con el transportador aniónico orgánico 1 (OAT1) por lo que sustratos de estos transportadores, tales como: furosemida, antiinflamatorios no esteroideos, lamivudina, oseltamivir, bumetanida y demás, pueden ocasionar interacción con tafamidis (37).

CONCLUSIONES

La amiloidosis cardíaca por transtiretina (ATTR) es una patología grave que resulta en una disfunción significativa del miocardio debido a la acumulación de fibrillas amiloides. Este trastorno presenta desafíos diagnósticos y terapéuticos importantes, y el manejo efectivo de la enfermedad requiere una combinación de diagnóstico preciso y tratamientos específicos.

En este contexto, tafamidis ha emergido como una terapia innovadora y eficaz. Los estudios revisados han demostrado que tafamidis actúa estabilizando la estructura tetramérica de la TTR, previniendo su disociación y la subsecuente formación de fibrillas amiloides tóxicas. La alta afinidad de tafamidis por la TTR y su capacidad para reducir la formación de fibrillas amiloides han sido validadas mediante diversos estudios clínicos y experimentales.

La evidencia recopilada sugiere que tafamidis no solo retrasa la progresión de la amiloidosis cardíaca, sino que también mejora la calidad de vida de los pacientes, reduciendo significativamente la mortalidad y las hospitalizaciones relacionadas con la descompensación cardíaca. Además, tafamidis ha mostrado un perfil de seguridad favorable, con

mínimos efectos adversos reportados, lo que respalda su uso como tratamiento de primera línea para pacientes con amiloidosis cardíaca ATTR.

Sin embargo, persisten algunos desafíos, especialmente relacionados con el costo y la asequibilidad del medicamento. La alta inversión económica requerida para el tratamiento con tafamidis puede limitar su accesibilidad, subrayando la necesidad de políticas que faciliten el acceso a este medicamento esencial.

En comparación con otros estabilizadores de TTR como diflunisal y los emergentes como acoramidis y tolcapona, tafamidis ha demostrado una eficacia superior en los ensayos clínicos hasta la fecha, estableciéndose como la opción terapéutica más consolidada para la ATTR-CM. Sin embargo, es esencial continuar con la investigación y el desarrollo de nuevas terapias que puedan complementar o mejorar los resultados obtenidos con tafamidis.

En conclusión, tafamidis representa un avance significativo en el tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. Su capacidad para estabilizar la TTR y prevenir la formación de fibrillas amiloides, junto con su impacto positivo en la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes, lo posicionan como un pilar fundamental en el manejo de esta enfermedad. No obstante, se debe seguir trabajando para mejorar su accesibilidad y continuar explorando nuevas terapias que puedan ofrecer beneficios adicionales.

REFERENCIAS

1. Panorama Actual del Medicamento. Tafamidis (Vyndaquel®), en amiloidosis transtiretina [Internet]. 2014. Disponible en: <https://www.farmacuticos.com/wp-content/uploads/pam/articulo/pdf/2020/11/061-066.pdf>
2. González-López E, López-Sainz Á, García-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Revista Española de Cardiología*. 2017;70(11):991-1004.
3. García-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*. 2021;42(16):1554-68.
4. Cantone A, Sanguetoli F, Dal Passo B, Serenelli M, Rapezzi C. The treatment of amyloidosis is being refined. *European Heart Journal Supplements*. 2022;24(Supplement_1):131-8.
5. Yun S, González-Costello J, Formiga F. Amiloidosis por transtiretina: lo que ahora vemos es solo la punta del iceberg. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*. 2020;55(5):255-7.
6. Ruberg FL, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis Due to Transthyretin Protein: A Review. *JAMA*. 5 de marzo de 2024;331(9):778-91.
7. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circulation Research*. 14 de mayo de 2021;128(10):1554-75.
8. Ash S, Shorer E, Ramgobin D, Vo M, Gibbons J, Golamari R, et al. Cardiac amyloidosis-A review of current literature for the practicing physician. *Clinical Cardiology*. 1 de marzo de 2021;44(3):322-31.

Cardiomiopatía Amiloide por Transtiretina: Análisis del Rol Terapéutico del Tafamidis

Esteban Zavaleta-Monestel, Ricardo Quesada-Villaseñor, Alexa León-Obando, Sebastián Arguedas-Chacón, Adriana Anchía-Alfaro, Jonathan García-Monter, Juliana Salas-Segura, Luis Abel Gutiérrez Jaikel



9. Ansari-Lari MA, Ali SZ. Fine-needle aspiration of abdominal fat pad for amyloid detection: a clinically useful test? *Diagnostic cytopathology*. 2004;30(3):178-81.
10. Fine NM, Arruda-Olson AM, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Gertz MA, Kyle RA, et al. Yield of noncardiac biopsy for the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *The American Journal of Cardiology*. 2014;113(10):1723-7.
11. Maurer MS. Noninvasive identification of ATTRwt cardiac amyloid: the re-emergence of nuclear cardiology. *The American journal of medicine*. 2015;128(12):1275-80.
12. Yun S, Casado J, Pérez-Silvestre J, Salamanca P, Llàcer P, Quirós R, et al. Sospecha clínica, diagnóstico y seguimiento de la amiloidosis cardíaca: documento de actualización y resumen ejecutivo. *Revista Clínica Española*. 1 de mayo de 2024;224(5):288-99.
13. Yilmaz A, Bauersachs J, Bengel F, Büchel R, Kindermann I, Klingel K, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: position statement of the German Cardiac Society (DGK). *Clinical Research in Cardiology*. 1 de abril de 2021;110(4):479-506.
14. Maurer Mathew S., Schwartz Jeffrey H., Gundapaneni Balarama, Elliott Perry M., Merlini Giampaolo, Waddington-Cruz Marcia, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *New England Journal of Medicine*. 13 de septiembre de 2018;379(11):1007-16.
15. Gurwitz JH, Maurer MS. Tafamidis—A Pricey Therapy for a Not-So-Rare Condition. *JAMA Cardiology*. 1 de marzo de 2020;5(3):247-8.
16. Marta Grogan. Mayo Clinic. [citado 17 de junio de 2024]. Amiloidosis cardíaca: opciones de tratamiento. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/tests-procedures/heart-transplant/multimedia/cardiac-amyloidosis-treatment-options/vid-20207033>
17. Marcauzco Quinto AA, Manrique Municipio A, Jimenez Romero LC, Loinaz Seguro C, Calvo Pulido J, Justo Alonso I, et al. Trasplante hepático como tratamiento de la polineuropatía amiloidótica familiar en pacientes mayores de 60 años. *Medicina Clínica*. mayo de 2015;144(9):385-8.
18. Perez G, Romero MC, Trigo P, Lendoire J, Inventarza O, Nesse A. DIAGNOSTICO DE POLINEUROPATIA AMILOIDOTICA FAMILIAR TIPO I EN LA ARGENTINA. 2008;
19. Bulawa CE, Connelly S, DeVit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 12 de junio de 2012;109(24):9629-34.
20. Waddington Cruz M, Benson MD. A Review of Tafamidis for the Treatment of Transthyretin-Related Amyloidosis. *Neurology and Therapy*. 1 de diciembre de 2015;4(2):61-79.
21. Johnson SM, Connelly S, Fearn C, Powers ET, Kelly JW. The Transthyretin Amyloidoses: From Delineating the Molecular Mechanism of Aggregation Linked to Pathology to a Regulatory-Agency-Approved Drug. *Journal of Molecular Biology*. 10 de agosto de 2012;421(2):185-203.
22. Bartalena L, Robbins J. Thyroid Hormone Transport Proteins. *Clinics in Laboratory Medicine*. 1 de septiembre de 1993;13(3):583-98.
23. Rosen HN, Moses AC, Murrell JR, Liepnieks JJ, Benson MD. Thyroxine interactions with transthyretin: a comparison of 10 different naturally occurring human transthyretin variants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;77(2):370-4.
24. Holmgren G, Bergström S, Drugge U, Lundgren E, Nording-Sikström C, Sandgren O, et al. Homozygosity for the transthyretin-Met30-gene in seven individuals with familial amyloidosis with polyneuropathy detected by restriction enzyme analysis of amplified genomic DNA sequences. *Clinical genetics*. 1992;41(1):39-41.
25. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;79(8):785-92.
26. Emdin M, Aimo A, Rapezzi C, Fontana M, Perfetto F, Seferović PM, et al. Treatment of cardiac transthyretin amyloidosis: an update. *European Heart Journal*. 1 de diciembre de 2019;40(45):3699-706.
27. Wiseman RL, Green NS, Kelly JW. Kinetic Stabilization of an Oligomeric Protein under Physiological Conditions Demonstrated by a Lack of Subunit Exchange: Implications for Transthyretin Amyloidosis. *Biochemistry*. 1 de junio de 2005;44(25):9265-74.
28. Klabunde T, Petrassi HM, Oza VB, Raman P, Kelly JW, Sacchetti JC. Rational design of potent human transthyretin amyloid disease inhibitors. *Nature Structural Biology*. 1 de abril de 2000;7(4):312-21.
29. Wyman J, Gill SJ. Binding and linkage: functional chemistry of biological macromolecules. University Science Books; 1990.
30. Cody V, Wojtczak A. Mechanisms of molecular recognition: structural characteristics of transthyretin ligand interactions. *Recent Advances in Transthyretin Evolution, Structure and Biological Functions*. 2009;1-21.
31. Purkey HE, Dorrell MI, Kelly JW. Evaluating the binding selectivity of transthyretin amyloid fibril inhibitors in blood plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(10):5566-71.
32. European Medicines Agency. Vyndaqel 20 mg, Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150513132050/anx_132050_es.pdf
33. Bhupendra Verma, Peeti Patel. *National Library of Medicine*. 2023. Tafamidis. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574508/>
34. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, Andrejak C, Crestani B, Delcroix M, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J*. 1 de agosto de 2022;60(2):2102174.
35. Huh Y, Riley S, Harnisch L, Nicholas T. Population pharmacokinetic modelling and simulation of tafamidis in healthy subjects and patients with transthyretin amyloidosis. *Brit J Clinical Pharma*. septiembre de 2021;87(9):3574-87.
36. Pinto MV, França MC, Gonçalves MVM, Machado-Costa MC, Freitas MRGD, Gondim FDAA, et al. Brazilian consensus for diagnosis, management and treatment of hereditary transthyretin amyloidosis with peripheral neuropathy: second edition. *Arq Neuropsiquiatr*. marzo de 2023;81(03):308-21.
37. Pfizer. Tafamidis meglumina [Internet]. 2020 nov. Report No.: Versión CDS: 10.0. Disponible en: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=15919>
38. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the TAFAMIDIS IN TRANSTHYRETIN CARDIOMYOPATHY CLINICAL TRIAL (ATTR-ACT) and long-term extension study. *European J of Heart Fail*. febrero de 2021;23(2):277-85.
39. Lexidrug, UpToDate. UpToDate - Lexidrug. 2024 [citado 18 de junio de 2024]. Tafamidis (Lexi-Drugs Multinational) - UpToDate® Lexidrug™.

Cardiomiopatía Amiloide por Transtretina: Análisis del Rol Terapéutico del Tafamidis

Esteban Zavaleta-Monestel, Ricardo Quesada-Villaseñor, Alexa León-Obando, Sebastián Arguedas-Chacón, Adriana Anchía-Alfaro, Jonathan García-Monter, Juliana Salas-Segura, Luis Abel Gutiérrez Jaikel



Disponible en: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/6804830?cesid=3iCjIAVpz2N&searchUrl=%2Ffco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Dtafamidis%26t%3Dname%26acs%3Dfalse%26acq%3Dtafamidis#doa

40. Ostrominski JW, Gillmore JD. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy.
41. Berk JL, Suhr OB, Obici L, Sekijima Y, Zeldenrust SR, Yamashita T, et al. Repurposing Diflunisal for Familial Amyloid Polyneuropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 25 de diciembre de 2013;310(24):2658-67.
42. Aventin BP. Sociedad Española de Cardiología. 2024 [citado 18 de junio de 2024]. Acoramidis: una nueva arma para el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtirretina. Disponible en: <https://secardiologia.es/blog/14915-acoramidis-una-nueva-arma-para-el-tratamiento-de-la-amiloidosis-cardiaca-por-transtirretina>
43. Sant'Anna R, Gallego P, Robinson LZ, Pereira-Henriques A, Ferreira N, Pinheiro F, et al. Repositioning tolcapone as a potent inhibitor of transthyretin amyloidogenesis and associated cellular toxicity. *Nature Communications*. 23 de febrero de 2016;7(1):10787.
44. Pinheiro F, Varejão N, Esperante S, Santos J, Velázquez-Campoy A, Reverter D, et al. Tolcapone, a potent aggregation inhibitor for the treatment of familial leptomeningeal amyloidosis. *The FEBS Journal*. 1 de enero de 2021;288(1):310-24.
45. Ramos Malcuori C. Tafamidis, ¿ una nueva alternativa terapéutica en el tratamiento de la amiloidosis cardíaca ATTR? *Boletín Farmacológico*, 2022, vol 13, no 1. 2022;
46. Bosch Rovira MT, Buades Reinés J, Casanovas Pons C. Informe de posicionamiento terapeutico pt-Tafamidis/V1/22072014. 8 de agosto de 2014 [citado 18 de junio de 2024]; Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tafamidis-vyndaqel-GCPT.pdf>

Cardiomiopatía Amiloide por Transtirretina: Análisis del Rol Terapéutico del Tafamidis

Esteban Zavaleta-Monestel, Ricardo Quesada-Villaseñor, Alexa León-Obando, Sebastián Arguedas-Chacón, Adriana Anchía-Alfaro, Jonathan García-Monter, Juliana Salas-Segura, Luis Abel Gutiérrez Jaikel

