

INTRODUCCIÓN A LA
ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO

AMILOIDOSIS POR TRANSTIRRETINA NATURAL



*James tiene
amiloidosis natural.*



Amyloidosis
Research
Consortium

ARCI.ORG

EL CONOCIMIENTO ES PODER

ACERCA DEL CONSORCIO DE INVESTIGACIÓN SOBRE AMILOIDOSIS

El Consorcio de Investigación sobre Amiloidosis (ARC, por sus siglas en inglés) es una organización sin ánimo de lucro dedicada a impulsar avances en la concienciación, la ciencia y el tratamiento de las enfermedades amiloides. La misión del ARC es mejorar y prolongar las vidas de las personas con amiloidosis. El ARC está comprometido con las iniciativas de colaboración que aceleran el ritmo de los descubrimientos, proporcionan un mayor acceso de los pacientes a una atención más eficaz y mejoran los resultados a corto y largo plazo. El ARC trabaja con socios del sector, la administración pública y la comunidad científica e investigadora para impulsar la innovación y llevar tratamientos prometedores de los laboratorios a las clínicas. Nuestra labor de divulgación y formación informa y faculta a pacientes, familias, cuidadores, médicos e investigadores.

Puede obtener más información acerca del ARC en www.arci.org o puede llamar al **(617) 467-5170**.



ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| AMILOIDOSIS | 4 |
| ¿Por qué las proteínas son tan importantes?..... | 4 |
| ¿Qué es la amiloidosis por transtirretina natural (ATTRwt)..... | 4 |
| ¿Cómo de común es la ATTRwt?..... | 5 |
| SÍNTOMAS | 6 |
| DIAGNÓSTICO | 7 |
| ¿Por qué es importante conocer su enfermedad?..... | 7 |
| Prioridades de diagnóstico..... | 8 |
| La evaluación diagnóstica..... | 9 |
| Más información sobre las pruebas diagnósticas | 10 |
| TRATAMIENTO | 12 |
| Objetivos del tratamiento | 12 |
| Tratamientos aprobados disponibles | 13 |
| VYNDAQEL®/VYNDAMAX® (tafamidis) | 13 |
| ATTRUBY™ (acoramidis)..... | 13 |
| Trasplante de órganos | 14 |
| TRATAMIENTOS PARA INDICACIONES NO AUTORIZADAS Y DE VENTA LIBRE | 15 |
| DOLOBID® (diflunisal)..... | 15 |
| Doxiciclina | 15 |
| Doxiciclina/TUDCA | 16 |
| EGCG (té verde) | 16 |
| GESTIÓN DE LOS SÍNTOMAS | 17 |
| Tratamiento de apoyo | 17 |
| Resumen de los fármacos y productos sanitarios para la insuficiencia cardíaca | 18 |

| | |
|---|-----------|
| TRATAMIENTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN..... | 20 |
| <i>Silenciadores génicos</i> | 20 |
| <i>Degradadores de fibrillas</i> | 20 |
| <i>Edición genética</i> | 21 |
| ¿DEBERÍA PARTICIPAR EN UN ENSAYO CLÍNICO? . | 22 |
| <i>¿Cómo puedo encontrar un ensayo clínico?</i> | 22 |
| GLOSARIO | 24 |

El ARC agradece a Lisa Mendelson, licenciada en enfermería, maestría en ciencias de enfermería, enfermera especialista titulada, profesora adjunta de Medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Boston, por su aportación a la elaboración de este folleto.

ARC agradece el apoyo para la traducción de este folleto proporcionado por: Alexion, AstraZeneca Rare Disease, y Prothena Biosciences.



INTRODUCCIÓN

La amiloidosis por transtirretina natural (ATTRwt) es una enfermedad relacionada con la edad causada por proteínas de transtirretina (TTR) que se vuelven inestables, se pliegan incorrectamente y se acumulan en órganos y tejidos, lo que afecta a su funcionamiento. Es una enfermedad de progresión lenta que afecta a las personas mayores, en su mayoría hombres caucásicos de más de 65 años. La cardiopatía es la característica distintiva de la ATTRwt, pero suele ir precedida de otras afecciones, como el síndrome del túnel carpiano o la estenosis espinal.

Hasta 2014, la ATTRwt se conocía como *amiloidosis sistémica senil*. Hasta hace poco no había tratamientos aprobados. Los avances en la tecnología de imagen y el desarrollo de nuevos fármacos están mejorando el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad.

Este folleto explica el proceso de la enfermedad, sus síntomas y cómo se diagnostica y trata. Se ha diseñado como guía para tomar decisiones informadas sobre el tratamiento. Le animamos a ponerse en contacto con su médico si tiene preguntas específicas sobre su diagnóstico de ATTRwt o su tratamiento.

¿QUÉ ES LA AMILOIDOSIS?

La amiloidosis es un conjunto de enfermedades que se producen cuando las proteínas que se pliegan incorrectamente (llamadas amiloides) se acumulan y generan fibrillas que se depositan en los órganos y tejidos del organismo, lo que afecta a su funcionamiento. Existen más de 30 proteínas distintas que provocan la amiloidosis. Se les atribuye una «A» de amiloide a cada una seguida de una sigla para la proteína anómala (por ejemplo, ATTR para la amiloidosis causada por el plegamiento incorrecto de la proteína TTR). El tratamiento se decide en función del tipo de amiloide y de qué órganos y tejidos se han visto afectados.

¿POR QUÉ SON TAN IMPORTANTES LAS PROTEÍNAS?

Cientos de proteínas llevan a cabo una labor imprescindible en nuestras células. Cada una tiene una función concreta para mantenernos sanos. Las proteínas normales se pliegan de forma concreta, cumplen su función y luego se reciclan o se eliminan del organismo.

La transtirretina (TTR) es una proteína producida en el hígado que transporta la hormona tiroidea y la vitamina A en la sangre. El plegamiento incorrecto de la TTR da lugar a depósitos de amiloide que se acumulan en tejidos y órganos, lo que causa problemas. A medida que los depósitos de amiloide se acumulan con el tiempo, los síntomas se agravan e indican que algo va mal.

¿QUÉ ES LA AMILOIDOSIS POR TRANSTRRETINA NATURAL (ATTRwt)?

La amiloidosis por transtirretina natural (ATTRwt) es una enfermedad progresiva causada por proteínas TTR que se vuelven inestables durante el proceso de envejecimiento y se pliegan incorrectamente, lo que da lugar a depósitos de fibrillas de amiloide que se acumulan en órganos y tejidos. La ATTRwt suele afectar al corazón y la disfunción cardíaca es su principal síntoma. La TTR natural también puede acumularse en los tejidos

blandos, como alrededor de los tendones, las muñecas y la columna vertebral; lo que causa túnel carpiano, dedo en gatillo, rotura de tendones y estenosis espinal. (VER SÍNTOMAS). En la amiloidosis TTR natural, la proteína transtirretina se pliega incorrectamente y es inestable debido a factores relacionados con el envejecimiento. No es el resultado de una mutación genética, como ocurre con la forma hereditaria de la ATTR.

DESCOMPOSICIÓN Y PLEGAMIENTO INCORRECTO DE LAS PROTEÍNAS TTR



¿ES COMÚN LA AMILOIDOSIS ATTRwt?

Aunque no hay cifras exactas sobre la prevalencia de la ATTRwt, se cree que está muy infradiagnosticada. Algunos expertos creen que no es una enfermedad rara. Según una estimación, entre el 10 % y el 25 % de los pacientes con otras formas de insuficiencia cardíaca presentaban depósitos de amiloide cardíacos. A medida que envejece la población, aumenta el número de casos de ATTRwt, lo que impulsa los esfuerzos por aumentar la concienciación sobre la enfermedad y desarrollar nuevas terapias para tratarla.

El amiloide es una sustancia similar al almidón que generan las proteínas que se pliegan incorrectamente. El amiloide se une formando fibras rígidas que se acumulan en los tejidos y órganos.

¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS DE LA ATTRwt?

La insuficiencia cardíaca congestiva es el signo definitorio de la ATTRwt. Las fibrillas amiloides se infiltran en el músculo cardíaco, provocando su engrosamiento, aumento de tamaño y rigidez. Esto dificulta la función del ventrículo izquierdo, la principal cámara de bombeo. Aunque la insuficiencia cardíaca derecha es menos frecuente, también puede producirse. A medida que el corazón trabaja para compensar los efectos de los depósitos de amiloide, aparecen los síntomas, que nos advierten de que algo va mal.

Los depósitos de amiloide también pueden afectar a otras partes del cuerpo, causando polineuropatía, debilidad, entumecimiento o dolor urente de los nervios periféricos. El síndrome del túnel carpiano bilateral, la estenosis espinal, el dedo en gatillo y la rotura de tendones pueden ser indicadores precoces de la ATTRwt o aparecer en fases más avanzadas de la enfermedad. Resultan necesarias más investigaciones para averiguar la prevalencia de la afectación nerviosa en las personas con amiloidosis por TTR natural.

SÍNTOMAS FRECUENTES DE LA ATTRwt

Dificultad para respirar/disnea

Se cansa fácilmente con el ejercicio

Cansancio y/o debilidad

Latido irregular o palpitaciones (arritmia)

Retención de líquidos/hinchazón en los pies, las piernas o abdominal (edema)

SÍNTOMAS FRECUENTES DE LA ATTRwt (CONT.)

Síndrome del túnel carpiano bilateral (dolor, entumecimiento u hormigueo en las extremidades superiores; prensión débil)

Estenosis del conducto lumbar (compresión de los nervios lumbares que provoca dolor, entumecimiento o debilidad en las piernas)

Rotura espontánea de los tendones del bíceps

El síndrome del túnel carpiano y la estenosis del conducto vertebral suelen preceder a la aparición de los síntomas cardíacos, pero pueden volver a presentarse a medida que evoluciona la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Existen varias proteínas amiloides diferentes que pueden causar insuficiencia cardíaca. Cada tipo de amiloidosis tiene un tratamiento, una evolución clínica y un pronóstico diferentes. Por lo tanto, es esencial un diagnóstico preciso. Todo paciente con amiloidosis debe ser informado por su médico del tipo que padece.

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE CONOCER SU ENFERMEDAD?

Aunque la ATTRwt no está causada por una mutación genética, se presta a diagnósticos erróneos y retrasos en la obtención de una atención eficaz, algo que también suele ocurrir en su homóloga hereditaria, la hATTR. El inicio de la enfermedad es gradual, los síntomas pueden ser imprecisos y muchos pacientes de edad avanzada tienen otras enfermedades subyacentes. Los síntomas cardíacos también se asemejan a afecciones comunes, como la insuficiencia cardíaca congestiva, en este grupo etario. Conocer las prioridades y los procedimientos de diagnóstico

puede ayudarle a saber qué pruebas puede esperar y cómo sus resultados pueden afectar a su plan de tratamiento.

La transtirretina (TTR) se denomina así porque transporta tiroxina (hormona tiroidea) y retinol (vitamina A) en la sangre. La transtirretina (TTR) se produce en el hígado.

PRIORIDADES DE DIAGNÓSTICO

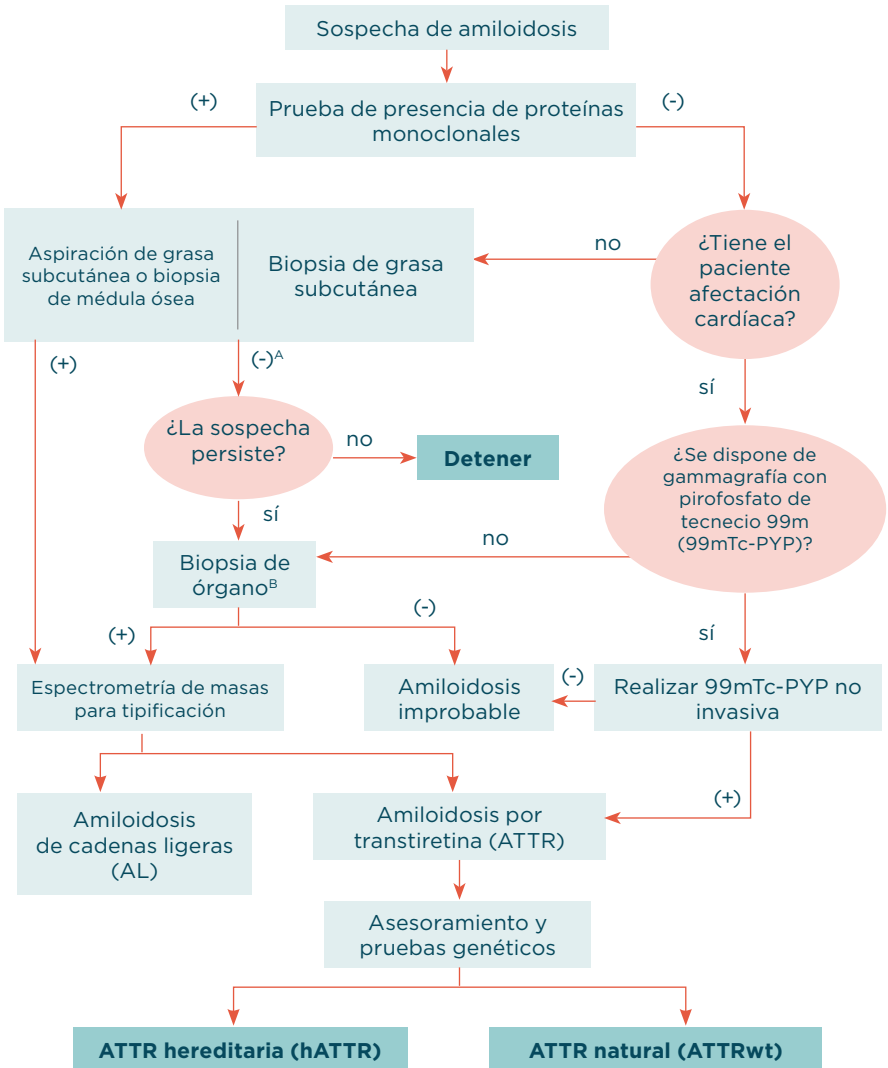
Descartar la amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulina (amiloidosis AL), una de las formas más comunes de amiloidosis sistémica, es un objetivo fundamental en las pruebas diagnósticas. Los principales tratamientos de la amiloidosis AL, la quimioterapia y el trasplante de células madre, son radicalmente distintos de los de la amiloidosis por TTR.

La biopsia es el método de referencia para diagnosticar la ATTRwt. Por lo general, se toma una pequeña muestra de grasa de la parte inferior del abdomen del paciente para realizar la prueba, pero la biopsia también podría ser una muestra de piel o corazón músculo (biopsia endomiocárdica). A continuación, la muestra o muestras se tiñen con colorante rojo Congo y se observan al microscopio con luz polarizada. El amiloide teñido tiene una característica «birrefringencia verde manzana», lo que significa que aparecerá verde bajo luz polarizada. Aunque la biopsia es el método de referencia, esta prueba no es precisa al 100 %.

Una vez confirmada la presencia de amiloide, es necesario determinar el tipo de proteína amiloide mediante un proceso conocido como microdissección láser con espectrometría de masas. Si esta prueba confirma la presencia de ATTR, es necesario realizar pruebas genéticas para diferenciar la ATTRwt de la amiloidosis hereditaria (hATTR). Diferenciarlas es importante para tomar decisiones personales y médicas acertadas.

Para conocer otros tipos de amiloidosis, consulte nuestros folletos complementarios y visite www.arci.org.

LA EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA



■ Paso en el algoritmo de diagnóstico (prueba, biopsia o conclusión)

● Pregunta clave para determinar el siguiente paso

A Un resultado negativo en la grasa subcutánea o la médula ósea excluye la amiloidosis en un 85 % de los casos. Deben evaluarse las pruebas clínicas para determinar si sigue habiendo sospecha.

B Dependiendo de la presentación clínica, la biopsia del órgano correspondiente será diferente. Los lugares habituales son el corazón, el riñón, el hígado y los nervios.

Aunque la biopsia endomiocárdica (biopsia del tejido cardíaco) sigue siendo la herramienta diagnóstica definitiva, la imagen nuclear (gammagrafía) está emergiendo como opción no invasiva de gran precisión.

MÁS INFORMACIÓN SOBRE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Gammagrafía ósea con radionúclidos (por ejemplo, PYP, gammagrafía con tecnecio o gammagrafía con DPD)

La imagen nuclear es una innovación reciente en el diagnóstico de la ATTR natural. Puede distinguir la amiloidosis de otras afecciones que engrosan la pared cardíaca y medir la gravedad de la enfermedad. La gammagrafía es menos fiable si el paciente presenta una gammapatía monoclonal o una amiloidosis AL.

Electrocardiograma (ECG)

El electrocardiograma (ECG) es la prueba más antigua y más utilizada para detectar disfunciones cardíacas. Registra la actividad eléctrica del corazón, pero su uso puede dar lugar a diagnósticos erróneos. La ATTRwt se parece mucho a otras enfermedades cardíacas en un electrocardiograma y las sutiles diferencias suelen malinterpretarse. Los resultados de un electrocardiograma pueden crear sospechas de ATTRwt, pero nunca deben utilizarse como herramienta diagnóstica definitiva.

Ecocardiograma (eco)

El ecocardiograma también se utiliza mucho para evaluar sospechas de miocardiopatías como la ATTRwt. Puede mostrar cambios en la estructura y función del corazón, pero las imágenes pueden interpretarse erróneamente. Las ecografías de la ATTRwt pueden confundirse con otras formas de amiloidosis o causas no amiloides de insuficiencia cardíaca. Los resultados de una eco pueden ser indicativos de amiloidosis, pero no pueden utilizarse por sí solos para diagnosticar a un paciente.

Resonancia magnética cardíaca (RMC).

La RMC es una exploración no invasiva que se utiliza para crear imágenes detalladas del corazón en funcionamiento y puede demostrar la deposición de amiloide en el corazón. No identifica el tipo de amiloide presente y, en ocasiones, otros tipos de cardiopatía pueden tener un aspecto muy similar en la RMC. Otros inconvenientes son el coste y la posible lesión renal por el colorante utilizado. La RMC puede ser útil en algunos pacientes, pero no es necesaria para el diagnóstico.

Biopsia endomiocárdica (BEM)

La biopsia de tejido muscular cardíaco es el método de referencia para el diagnóstico definitivo de la ATTRwt. Las muestras se tiñen con un colorante llamado rojo Congo y se examinan con un microscopio de luz polarizada. Si el amiloide está presente, muestra una birrefringencia (refracción) única de color verde manzana. A continuación, se utiliza la espectroscopia de masas para identificar la proteína específica y el tipo de amiloidosis. Este método ofrece certeza diagnóstica, pero la BEM es un procedimiento invasivo que conlleva riesgo de complicaciones. También requiere conocimientos especializados de los que es posible que no pueda disponerse fácilmente en su lugar de residencia.

Pruebas genéticas

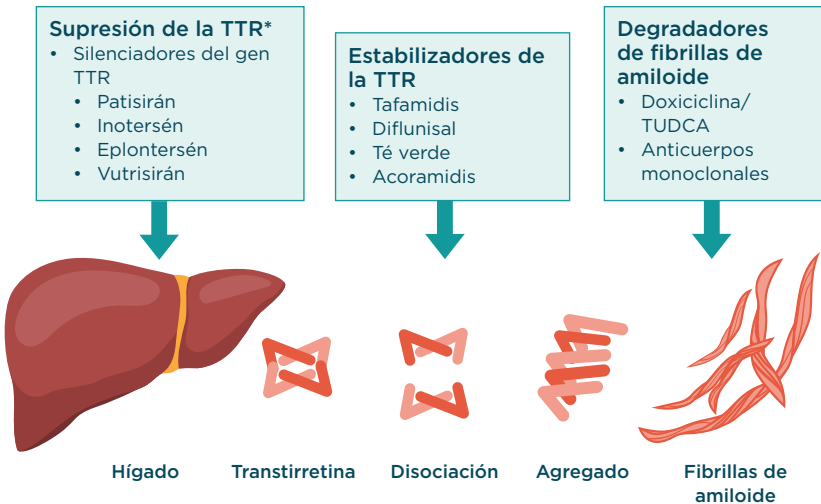
Una vez confirmado el diagnóstico de ATTR mediante biopsia o gammagrafía, es necesario realizar pruebas genéticas para descartar la amiloidosis por TTR hereditaria. Saber qué tipo de amiloidosis se padece es el primer paso para planear una defensa eficaz contra ella.

¿CÓMO SE TRATA LA ATTRwt?

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son controlar la disfunción cardíaca de forma que se reduzca la carga de los síntomas y tratar la amiloidosis subyacente para ralentizar la progresión de la enfermedad. Los nuevos fármacos disponibles interrumpen el proceso de la enfermedad estabilizando las proteínas TTR y frenando su producción.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO A LO LARGO DE LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD



*Los silenciadores génicos aún no están aprobados para su uso en la ATTRwt, solo para la hereditaria. El único tratamiento aprobado actualmente para el tipo natural es el tafamidis.

Cuanta más información tenga acerca de cómo se diagnostica y trata la ATTRwt, más capaz será de tomar decisiones fundamentadas sobre su atención sanitaria.

TRATAMIENTOS APROBADOS DISPONIBLES

Vyndaqel®/Vyndamax® (tafamidis)

| VYNDAQEL®/VYNDAMAX® (TAFAMIDIS) | | |
|---|---|--|
| Indicaciones actuales | Cómo se administra | ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios? |
| Cardiomiopatía en adultos con amiloidosis ATTR. | Una dosis diaria de 80 mg tomada en cuatro cápsulas de 20 mg; también está disponible una dosis única de 61 mg. | <ul style="list-style-type: none">• Infecciones del tracto urinario• Infecciones vaginales• Dolor abdominal superior• Diarrea |

Vyndaqel®/Vyndamax® es el primer fármaco modificador de la enfermedad aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) para tratar la cardiomiopatía en pacientes adultos con ATTR. Estabiliza las proteínas TTR para reducir el plegamiento incorrecto y frenar la acumulación de fibrillas de amiloide en órganos y tejidos.

Se presenta en cápsulas de 20 mg; la dosis diaria recomendada es de 80 mg (cuatro cápsulas al día). También existe un equivalente en monodosis (Vyndamax®). Los efectos secundarios son poco frecuentes, pero pueden ser diarrea, infección del tracto urinario, infección vaginal y dolor de estómago. (Pfizer, Inc.) www.vyndamax.com

ATTRUBY™ (acoramidis)

Acoramidis es un estabilizador de TTR aprobado para su uso en los EE. UU. en el tratamiento de pacientes con amiloidosis por transtiretina (ATTR) que tienen afectación cardíaca (miocardiopatía). El fármaco actúa uniéndose a la proteína TTR y ayudando a estabilizar la estructura de esa proteína, evitando que se descomponga, se pliegue mal y forme fibrillas de amiloide.

En el ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y

controlado con placebo, acoramidis produjo un mejor resultado combinado estadísticamente significativo que tuvo en cuenta la muerte, la hospitalización, el biomarcador y la función.

En general, Acoramidis fue bien tolerado. Los efectos secundarios observados con más frecuencia en los ensayos clínicos fueron insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, COVID-19, lesión renal aguda, dificultad para respirar y estreñimiento. Acoramidis se toma por vía oral en dosis de 712 mg dos veces al día. BridgeBio (Palo Alto, CA, EE. UU.) www.bridgebio.com.

Trasplante de órganos

Dependiendo de los daños sufridos en el corazón, puede sopesarse la posibilidad de un trasplante cardíaco. El trasplante, aunque tiene una eficacia comprobada, tiene un alto coste y riesgo. Las complicaciones tras el trasplante son frecuentes. Los resultados dependen de la edad de inicio y de la progresión de la enfermedad.

TRATAMIENTOS PARA INDICACIONES NO AUTORIZADAS Y DE VENTA LIBRE

Los fármacos «para indicaciones no autorizadas» se utilizan para indicaciones distintas de las aprobadas por la FDA. Los médicos los recetan según un dictamen de expertos, los resultados de pequeños estudios o la experiencia clínica. Algunos llevan muchos años en el mercado, pero aún no se han sometido a las rigurosas pruebas necesarias para obtener la aprobación de la FDA para un nuevo uso. Le recomendamos que hable con su médico sobre el uso de fármacos para indicaciones no autorizadas para ver si pueden ser adecuados para usted.

Los medicamentos y suplementos de venta libre están disponibles en internet o en establecimientos minoristas sin receta médica. Las afirmaciones sobre sus beneficios para la salud pueden ser engañosas, así que consulte a su médico antes de empezar a tomarlos.

DOLOBID® (DIFLUNISAL; USO PARA INDICACIÓN NO AUTORIZADA)

El diflunisal es un medicamento utilizado para la artritis desde hace muchos años, pero también se ha descubierto que estabiliza la TTR y evita su plegamiento incorrecto. De hecho, el tafamidis se diseñó para actuar de forma similar al diflunisal, pero con menos efectos secundarios. Los efectos secundarios del diflunisal son molestias gastrointestinales, úlceras gástricas, empeoramiento del edema o lesión renal; sin embargo, en determinados pacientes se tolera muy bien.

DOXICICLINA (USO PARA INDICACIÓN NO AUTORIZADA)

La doxiciclina es un antibiótico que puede alterar o degradar las fibrillas de amiloide. Aún no se han realizado estudios con doxiciclina en pacientes con ATTRwt, pero en pequeños ensayos clínicos en personas con enfermedad cardíaca avanzada ayudó a aliviar los síntomas. Los posibles efectos secundarios son

pérdida de apetito, náuseas y vómitos, diarrea, erupción cutánea, sensibilidad al sol y urticaria.

DOXICICLINA/TUDCA (ÁCIDO TAUROURSODESÓXICO; DE VENTA LIBRE)

El TUDCA es un suplemento de sales biliares e hígado producido por la vesícula biliar de forma natural. De venta libre y en línea, se cree que tiene muchos beneficios para la salud. Combinado con la doxiciclina, ha demostrado ser prometedor en la eliminación de los depósitos de TTR y la reparación del tejido. Un estudio piloto en pacientes con ATTR (tanto natural como hereditaria) descubrieron que 100 mg de doxiciclina al día más 250 mg de TUDCA tres veces al día detenían la progresión de la cardiopatía y la neuropatía durante un año. Es importante señalar que se necesitan más investigaciones y estudios para confirmar estos hallazgos.

TÉ VERDE (EGCG; DE VENTA LIBRE)

El té verde contiene epigallocatequina-3-galato (EGCG), un importante polifenol reconocido que puede inhibir la formación de fibrillas de amiloide de TTR y ayudar a romper los depósitos de amiloide. En dos ensayos en los que se realizó un seguimiento de los pacientes durante 12 meses se demostró que el té verde reducía de forma significativa la masa ventricular izquierda hasta en un 13 % en pacientes con ATTRwt. Estas primeras pruebas sugieren que el té verde puede ralentizar la progresión de la miocardiopatía por ATTR. El extracto de té verde se encuentra disponible en cápsulas. Se necesitan más investigaciones para confirmar sus beneficios.



Los médicos recetan tratamientos para una indicación no autorizada según un dictamen de expertos, los resultados de estudios pequeños o la experiencia clínica. Dado que las afirmaciones pueden ser a menudo engañosas, debe hablar de ellos con su médico para saber si pueden ser adecuados para usted.

GESTIÓN DE LOS SÍNTOMAS

TRATAMIENTO DE APOYO

El tratamiento de apoyo para aliviar los síntomas es la terapia principal de la ATTRwt. La cirugía puede aliviar el dolor y la discapacidad provocados por la estenosis espinal o el síndrome del túnel carpiano y algunos pacientes con la enfermedad en fase terminal pueden optar a un trasplante de corazón.

Aunque el trasplante de corazón no es una opción viable para la mayoría de los pacientes con ATTRwt, habitualmente se utilizan medicamentos para controlar los síntomas de la insuficiencia cardíaca y prolongar la supervivencia. En general, funcionan bien, pero solo unos pocos de estos fármacos pueden recetarse de forma segura a pacientes con ATTRwt. No todos los médicos conocen los riesgos que se han identificado recientemente, pero es importante que usted los conozca. Asimismo, es importante tener en cuenta que cada paciente es diferente, por lo que los medicamentos recetados a un paciente pueden no ser la mejor opción para otro. Consulte siempre a su médico antes de empezar o dejar de tomar cualquier medicamento.

Este folleto se ha diseñado para ofrecerle la información más reciente sobre la ATTRwt y su tratamiento. No sustituye al asesoramiento médico, pero puede ayudarle a protegerse de errores médicos y a informarse sobre sus interacciones con los profesionales sanitarios.

RESUMEN DE LOS FÁRMACOS Y PRODUCTOS SANITARIOS PARA LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Algunos fármacos comunes utilizados para otras formas de insuficiencia cardíaca pueden provocar efectos adversos en pacientes con amiloidosis, por lo que es importante conocer los riesgos. Consulte siempre a su médico antes de empezar o dejar de tomar cualquier medicamento.



Diuréticos (píldoras de agua): Se utilizan para estabilizar el peso y reducir los síntomas eliminando la sal y el agua del organismo. Los diuréticos del asa, los más potentes, son el tratamiento de primera línea para la insuficiencia cardíaca, pero su uso agresivo puede provocar daños renales y tensión arterial baja (hipotensión).



Inhibidores de la ECA (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina), β -bloqueantes (betabloqueantes) y ARA-II (antagonistas de los receptores de la angiotensina): Se utiliza en monoterapia o en combinación para tratar la hipertensión, controlar la frecuencia y el ritmo cardíacos y tratar otros tipos de disfunción cardíaca. Sin embargo, estos fármacos no ralentizan la progresión de la enfermedad ni alivian los síntomas en pacientes con ATTRwt. De hecho, pueden empeorar la fatiga y la hipotensión, por lo que deben utilizarse con precaución.



Digoxina: Se utiliza para ralentizar y fortalecer los latidos del corazón. En pacientes con ATTRwt, la digoxina puede unirse a las fibrillas de amiloide del corazón y causar toxicidad, por lo que suele evitarse este medicamento. Los pacientes que pueden tolerarla deben ser vigilados estrechamente.



Antagonistas de los canales de calcio: Se utilizan para controlar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Existen dos tipos de antagonistas del calcio: las dihidropiridinas (DHP) y las no dihidropiridinas (no DHP). Las DHP se toleran bien en pacientes con ATTRwt, pero las no DHP (es decir, el verapamilo y el diltiazem) pueden unirse a las fibrillas de amiloide y empeorar la insuficiencia cardíaca, por lo que suelen evitarse. Un médico determinará si estos fármacos pueden ser una buena opción para un paciente.



Amiodarona: Se utiliza para controlar el ritmo cardíaco y mejorar los síntomas. Se tolera bien en pacientes con ATTRwt, sin efectos adversos conocidos sobre la circulación sanguínea.



Productos sanitarios: Los pacientes con ATTRwt suelen tener un alto riesgo de arritmias y otras anomalías del sistema de conducción. A muchos se les implantan marcapasos (dispositivos que regulan los latidos del corazón) o desfibriladores (dispositivos que dan una descarga eléctrica al corazón para que deje de latir de forma irregular). Las personas con insuficiencia cardíaca terminal pueden optar a un dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI). Debido a la preocupación que suscita el aumento de la mortalidad en pacientes con ATTRwt, los implantes de DAVI no suelen utilizarse y se evalúan caso por caso.

TRATAMIENTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN

Los fármacos en fase de investigación para la ATTRwt se encuentran en diversas fases de ensayos clínicos e investigación y son prometedores para el tratamiento de pacientes con ATTRwt.

SILENCIADORES GÉNICOS

El **vutrisirán** es un silenciador génico de ARN de interferencia (ARNi) diseñado para inhibir la producción de la proteína transtirretina (TTR) en el hígado, reduciendo así los niveles de TTR en el organismo, con el objetivo de prevenir la acumulación de amiloide y el daño orgánico. El vutrisirán está aprobado para pacientes con hATTR con polineuropatía (daño nervioso) y se está investigando para pacientes con hATTR y ATTRwt con cardiomiopatía. El vutrisirán se administra mediante una inyección subcutánea (bajo la piel) por un profesional sanitario en un hospital o clínica una vez cada tres meses. www.alnylam.com/alnylam-rnai-pipeline

El **eplontersén**, antes conocido como IONIS-TTR-LRx, está diseñado para reducir la producción de TTR en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria y natural. El fármaco utiliza la tecnología de antisentido conjugado con ligando (LICA) dirigido al hígado, una forma de terapia de silenciamiento génico. El eplontersén está aprobado para pacientes con hATTR con polineuropatía (daño nervioso) y actualmente se está estudiando para pacientes con hATTR y ATTRwt con cardiomiopatía en el ensayo clínico de fase III, CARDIO-TTRtransform. (AstraZeneca e Ionis Pharmaceuticals) www.ionispharma.com/ionis-technology/antisense-pipeline

DEGRADADORES DE FIBRILLAS

Los investigadores están probando nuevas formas de que los fármacos aporten sus beneficios terapéuticos, entre ellas el uso de anticuerpos monoclonales. Los anticuerpos monoclonales tienen la capacidad de dirigirse a una proteína específica o

a una célula dañina. Los estudios actuales incluyen el uso de anticuerpos monoclonales para eliminar los depósitos de amiloide preexistentes en el corazón.

Se están realizando ensayos clínicos para estudiar los efectos de **NNC6019-0001**, un anticuerpo monoclonal dirigido contra los depósitos de TTR. En un ensayo de fase I, se demostró la tolerabilidad del NNC6019-0001 en pacientes con cardiomiopatía por hATTR y ATTRwt. Su seguridad y eficacia se están estudiando más a fondo en un ensayo de fase II en curso. (Novo Nordisk A/S) clinicaltrials@novonordisk.com

NI006 es otro anticuerpo monoclonal reductor de amiloide que está actualmente en fase de desarrollo. Ha concluido un ensayo de fase I en el que una cohorte de pacientes demostró una disminución de la carga amiloide cardíaca tras un periodo de 12 meses. Se espera que a principios de 2024 se inicie un ensayo de fase III. (AstraZeneca y Nuerimmune) www.astrazeneca-us.com

EDICIÓN GENÉTICA

NTLA-2001 es un fármaco de edición genética CRISPR-Cas9 diseñado para tratar la amiloidosis ATTR mediante la reducción de los niveles de proteína TTR. Ha concluido un ensayo de fase I en el que los pacientes presentaron una disminución de los niveles de TTR 28 días después de una infusión de NTLA-2001. Se espera que a principios de 2024 se inicie un ensayo de fase III. (Intellia Therapeutics) www.intelliatx.com/pipeline

Cada vez se reconoce más que la miocardiopatía por ATTRwt es una enfermedad única que requiere una atención especializada. No obstante, la comunidad médica tardará tiempo, posiblemente muchos años, en asumir este conocimiento plenamente.

¿DEBERÍA PARTICIPAR EN UN ENSAYO CLÍNICO?

Los ensayos clínicos son esenciales para el desarrollo de nuevos tratamientos para pacientes en todas las fases de la enfermedad. Su participación en ellos puede acelerar el proceso de aprobación de terapias novedosas y agilizar el desarrollo de otros fármacos en sus fases iniciales.

Los pacientes que se inscriben en ensayos clínicos pueden ser de los primeros en recibir los últimos fármacos y terapias antes de que salgan al mercado. Su eficacia puede ser equivalente a la de las opciones ya aprobadas, mayor o menor. Es posible que surjan efectos secundarios inesperados y deben tenerse en cuenta dichos efectos al sopesar los riesgos y beneficios de la participación.

¿CÓMO PUEDO ENCONTRAR UN ENSAYO CLÍNICO?

La herramienta de búsqueda de ensayos clínicos sobre amiloidosis de ARC, My Amyloidosis Pathfinder (MAP), puede ayudarle a encontrar un estudio que pueda ser adecuado para usted (www.myamyloidosispathfinder.org). El gobierno de EE. UU. también ofrece un sitio web que puede ayudarle a buscar ensayos clínicos (www.clinicaltrials.gov).

MAP | My Amyloidosis Pathfinder

Siempre se están creando ensayos nuevos para ayudar a ampliar las opciones de tratamiento y mejorar la calidad de vida. Regístrese en MAP (My Amyloidosis Pathfinder) para recibir notificaciones cuando se publiquen ensayos clínicos y centros de tratamiento nuevos.



Selección de
centros de
tratamiento



Buscador de
ensayos clínicos

www.myamyloidosispathfinder.org

Los ensayos clínicos pueden ayudar a los pacientes a acceder a los tratamientos más novedosos antes de que salgan al mercado.

GLOSARIO

Amiloidosis. Enfermedad causada por la acumulación de proteínas de forma anómala (proteínas amiloides) en tejidos y órganos.

Amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulina (amiloidosis AL). La forma más común de amiloidosis sistémica, causada por un anomalía subyacente de las células plasmáticas; las fibras proteicas anómalas están formadas por componentes de anticuerpos denominados cadenas ligeras.

Amiloidosis por transtirretina hereditaria (hATTR). Enfermedad sistémica progresiva causada por una mutación en el gen de la transtirretina (TTR).

Amiodarona. Medicamento antiarrítmico utilizado para tratar y prevenir muchos tipos de latidos cardíacos irregulares.

Antagonistas de la aldosterona. Fármacos diuréticos, a menudo utilizados en combinación con otros fármacos, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica.

Antagonistas de los canales de calcio. Medicamentos que hacen que los vasos sanguíneos se relajen y ensanchen (vasodilatadores) para mejorar el aporte de oxígeno al corazón y reducir la tensión arterial; algunos también ralentizan la frecuencia cardíaca.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina (ARA). Medicamentos que dilatan (ensanchan) los vasos sanguíneos; se utilizan para tratar la presión arterial alta (hipertensión), la insuficiencia cardíaca o la enfermedad renal en personas con diabetes.

Arritmia. Ritmo cardíaco irregular.

Biomarcadores cardíacos. Sustancias que se liberan en la sangre cuando el corazón está dañado o sometido a estrés. Las mediciones se utilizan para ayudar a diagnosticar afecciones asociadas a un flujo sanguíneo insuficiente al corazón.

Biopsia. Pequeño fragmento de tejido que se extrae y se examina al microscopio.

Biopsia endomiocárdica (BEM). Procedimiento quirúrgico para tomar una pequeña muestra de tejido del músculo cardíaco con fines diagnósticos.

Contraindicación. Situación específica en la que un medicamento, procedimiento o intervención quirúrgica no debe utilizarse porque puede ser perjudicial para el paciente.

Digoxina. Medicamento utilizado para tratar cierto tipo de latido cardíaco irregular que puede tener un efecto adverso en pacientes con insuficiencia cardíaca por ATTRwt; suele utilizarse con otros medicamentos.

Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (DAVI). Dispositivo mecánico implantado en el interior del tórax para ayudar a un corazón debilitado a bombear sangre.

Ecocardiograma. Ecografía del corazón que muestra su funcionamiento.

Electrocardiograma (ECG). Registro de la actividad eléctrica del corazón.

Espectroscopia de masas. Técnica analítica de laboratorio que permite separar los componentes de una muestra por su masa y su carga eléctrica.

Estenosis espinal lumbar. Causa frecuente de dolor en la parte baja de la espalda, las nalgas y las piernas en adultos mayores de 50 años. La causa es la compresión nerviosa; los síntomas pueden ser hormigueo, entumecimiento, dolor y debilidad.

FDA. Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Fibrillas de amiloide. Apilamiento rígido de proteínas amiloides que se acumula en el organismo.

Fracción de eyección (FE). Medida, expresada en porcentaje, de la cantidad de sangre que bombea el ventrículo izquierdo en cada contracción. Una FE normal puede situarse entre el 50 y el 70 %.

Fracción de eyección preservada (HFpEF). Medida, expresada en porcentaje, de la cantidad de sangre que bombea el corazón en cada latido; la fracción de eyección preservada es superior al 50 %.

Gammagrafía ósea con radionucleótidos. Técnica de imagen nuclear no invasiva que utiliza un colorante para mostrar el amiloide en el corazón y determinar la gravedad de la infiltración.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Medicamentos orales que reducen la tensión arterial; se utilizan para tratar la hipertensión (tensión arterial alta), la enfermedad arterial coronaria y la insuficiencia cardíaca, y para ayudar a controlar la diabetes y la enfermedad renal.

Insuficiencia cardíaca congestiva. Enfermedad en la que el corazón no puede bombear suficiente sangre y oxígeno a los tejidos corporales. La ATTRwt es más frecuente en pacientes con fracción de eyección preservada (HFpEF), un tipo común de insuficiencia cardíaca.

Insuficiencia cardíaca derecha. Enfermedad en la que el lado derecho del corazón es incapaz de bombear suficiente sangre a los pulmones; suele estar causada por hipertensión arterial.

Marcapasos. Pequeño dispositivo que se coloca bajo la piel del pecho para ayudar a regular los latidos del corazón.

Proteínas. Moléculas de gran tamaño que controlan la estructura y función de los tejidos y órganos del cuerpo.

Resonancia magnética cardíaca (RMC). Exploración no invasiva que crea imágenes detalladas del bombeo del corazón y de la presencia de amiloide.

Sistema de conducción del corazón. Grupo de células musculares cardíacas especializadas de las paredes del corazón que envían señales al músculo cardíaco que provocan su contracción.

Síndrome del túnel carpiano. Enfermedad frecuente que provoca dolor, entumecimiento y hormigueo en las extremidades superiores; se produce cuando uno de los nervios principales de la mano, el nervio mediano, se aplasta o comprime a medida que pasa por la muñeca.

Transtirretina. Proteína producida por el hígado que transporta la hormona tiroidea y la vitamina A en la sangre.

Ventrículo derecho del corazón. Cámara del corazón que bombea sangre a los pulmones.

Ventrículo izquierdo del corazón. Cámara principal del corazón, encargada de bombear sangre oxigenada a los tejidos de todo el cuerpo.

PÓNGASE EN CONTACTO CON EL ARC

Consortio de investigación sobre amiloidosis (ARC)
320 Nevada Street, Suite 210
Newton, MA 02460

Correo electrónico: **support@arci.org**

Teléfono: **(617) 467-5170**

De lunes a viernes de 09:00 a 17:00 EST

Puede obtener más información en **ARCI.ORG**



Amyloidosis
Research
Consortium