



**Universitat**  
de les Illes Balears

## **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

# **USO DE TAFAMIDIS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN LOS DOS MAYORES FOCOS ENDÉMICOS DE ATTRv EN ESPAÑA**

**Adrián Alonso Hermo**

**Grado en Medicina**

**Facultad de Medicina**

**Año Académico 2022-23**

# USO DE TAFAMIDIS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL EN LOS DOS MAYORES FOCOS ENDÉMICOS DE ATTRv EN ESPAÑA

**Adrián Alonso Hermo**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Facultad de Medicina**

**Universitat de les Illes Balears**

**Año Académico 2022-23**

Palabras clave del trabajo:

ATTRv, Tafamidis, Práctica Clínica Real, Val50Met, España

*Nombre del Tutor del Trabajo: Juan González Moreno*

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



## Resumen

Tafamidis fue el primer tratamiento aprobado en España para la polineuropatía por amiloidosis por transtiretina variante (ATTRv). Su eficacia ha sido demostrada en varios ensayos clínicos así como en registros y cohortes retrospectivas. Sin embargo, el análisis de su uso en nuestro país no ha sido publicado. El objetivo de este trabajo es describir la experiencia con Tafamidis en el Hospital Universitario Son Llàtzer, situado en el principal foco endémico de la enfermedad en España, Mallorca.

Así, hemos realizado un estudio retrospectivo de la cohorte ATTRv tratada con Tafamidis durante al menos 1 año en el Hospital Universitario Son Llàtzer desde el 07/2014 al 07/2022. Se han evaluado variables clínicas (NIS, fenotipo clínico), de laboratorio (TTR, FG, proteínas, vit A, RBP) y electroneurográficas (CMAP, SNAP, ESC). Se han utilizado las siguientes definiciones: respondedor (R): ausencia de progresión clínica de la PNP (cambio NIS  $< 2$ ); respondedor parcial (RP): progresión clínica de la PNP más lenta de lo esperado por historia natural (cambio NIS  $> 2$  y  $< 10$ ); no respondedores (NR): progresión clínica o ausencia de estabilización clínica, con incrementos del NIS  $> 10$ .

En total 28 pacientes (15 mujeres, 53%) con una mediana de edad de 68 años (24-83) iniciaron Tafamidis. Catorce (50%) abandonaron el tratamiento: 2 por éxitus no relacionados con el fármaco, 1 por efecto adverso, 1 por enfermedad grave concomitante (dermatomiositis) y 10 por progresión. La mediana de la duración del tratamiento con Tafamidis fue de 3 años (1-6,7). En total 14 pacientes (50%) fueron R, 12 (42,9%) RP y 2 (7,1%) NR.

En conclusión, en nuestra experiencia, Tafamidis obtiene una buena tasa de respuesta (92.8%) para el tratamiento de la PNP por ATTRv. Los pacientes con mejor respuesta clínica presentaban un menor grado de afectación motora en el EMG. Además, tendían a presentar una afectación más precoz (menor NIS, mayor ESC, menor afectación de fibra gruesa), remarcando la importancia del diagnóstico e inicio del tratamiento precoz.

## Índice

1. Introducción .....	pág.6
2. Metodología .....	pág.33
3. Resultados .....	pág.37
4. Discusión .....	pág.38
5. Conclusiones .....	pág.42
6. Referencias .....	pág.43

## 1. INTRODUCCIÓN

Las amiloidosis por transtiretina (ATTR) son un grupo de enfermedades caracterizadas por mutaciones patogénicas en el gen de la transtiretina (TTR) que pueden resultar en la desestabilización de la estructura tetramérica de esta proteína. Como consecuencia, los monómeros de TTR se disocian más fácilmente y se acumulan fibrillas de amiloide insolubles en el espacio extracelular de varios órganos y tejidos, lo que afecta a su funcionamiento.

Existen dos tipos de ATTR: la hereditaria (ATTRv), también conocida como familiar, mutante o variante, que es causada por mutaciones patogénicas en el gen TTR y se transmite de forma autosómica dominante; y la natural o nativa (ATTRwt), también conocida como senil, que ocurre cuando la TTR se vuelve estructuralmente inestable con la edad.

En la ATTRv, la mutación más frecuente es la Val50Met (anteriormente Val30Met), que provoca predominantemente una afectación neurológica con una polineuropatía simétrica, sensitivo-motora y ascendente que comienza en los miembros inferiores. En este subtipo de la enfermedad, hasta un 43% de los portadores también pueden presentar afectación cardíaca, que a menudo es una causa de mortalidad [1].

Por otro lado, en la ATTRwt o nativa (anteriormente conocida como amiloidosis senil) la prevalencia exacta no se conoce con certeza. Es una enfermedad esporádica que suele comenzar después de los 70 años y es más común en hombres. El depósito de TTR se puede producir en varios órganos, pero la manifestación clínica principal es la afectación cardíaca [2]. Estudios recientes basados en autopsias de pacientes previamente diagnosticados con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (IC-FEp) sugieren que hasta un 17% de estos pacientes pueden presentar depósitos de amiloide de tipo ATTRwt. Además, otro estudio reciente en pacientes hospitalizados mayores de 60 años con IC-FEp identificó una prevalencia del 13% de ATTRwt utilizando gammagrafía ósea [3].

Se estima que la prevalencia de ATTRv en la Unión Europea es de aproximadamente 0,1 casos por cada 10.000 habitantes, mientras que la prevalencia de ATTRwt es de aproximadamente 3 casos por cada 10.000 habitantes [4].

## 1.1. Primeras investigaciones

Una vez conocidas las líneas maestras de la enfermedad y sus características principales, ¿cuál es el inicio de todo?, ¿cómo se descubrió esta afección?, ¿de cuándo datan los primeros registros en publicaciones científicas?

Para responder a estas cuestiones, debemos retrotraernos al año 1952 cuando en la revista *Brain* el Dr. Corino Andrade, neurólogo del *Sto. António Hospital* de Oporto, publicó un artículo en el que describía una amiloidosis generalizada familiar atípica con especial afectación de los nervios periféricos, es decir, una forma peculiar de neuropatía periférica [5]

En ese artículo, el Dr. Andrade describe como a finales de 1939 atendió a una mujer de 37 años, residente en *Povoa de Varzim* (una ciudad de pescadores en la región de Oporto), que presentaba un síndrome neurológico sin filiar y, por tanto, merecedor de especial interés y estudio.

Esa impresión se vio reforzada por el hecho de que sabía que existía una enfermedad en *Povoa de Varzim*, conocida en la zona como "*mai dos pesinhos*" (mal de los pies). Esa era una enfermedad endémica con las siguientes características:

- Paresia en las extremidades, especialmente las inferiores.
- Alteración de las sensibilidades térmica y dolorosa, también predominante en las extremidades inferiores.
- Trastornos gastrointestinales.
- Trastornos sexuales y esfinterianos.

Esta enfermedad de comienzo insidioso le generó impresión por su carácter progresivo y su altísima tasa de mortalidad. Por ello, dos pacientes fueron ingresados en el servicio de neurología del *Sto. António Hospital* y así pudieron seguir el curso de la enfermedad hasta el fallecimiento de los pacientes y completar el estudio clínico con observaciones histopatológicas.

### 1.1.1. Observación clínica [5]

Desde el punto de vista clínico, en dichos pacientes observaron:

- Inicio de la enfermedad

A veces, el cuadro clínico aparecía con todas sus características al mismo tiempo. En otras ocasiones, la enfermedad se revelaba por un solo síntoma.

- Síntomas

Alteraciones de la sensibilidad: Podían diferenciarlas en hipo/analgnesia y parestesias. Así, los pacientes podían no darse cuenta de la existencia de dolor o padecer anestesia térmica hasta que un accidente, una lesión o una quemadura, generalmente en el pie, lo revelaban y el paciente se alarmaba. Por otro lado, las parestesias incluían hormigueos, pinchazos, dolores punzantes, pellizcos y sensación de alfileres y agujas de aparición y localización variables.

Motilidad: La motilidad solía verse afectada mucho más tarde que la sensibilidad. En el examen cuidadoso de estos pacientes, a menudo pudieron observar una ligera paresia del extensor del dedo gordo. Ahora bien, la disminución de la fuerza no siempre se desarrollaba paralelamente a la atrofia muscular.

La asociación de las perturbaciones de la sensibilidad con las de la motilidad de los miembros inferiores daban un carácter peculiar de marcha esquinada o en estepaje. Así, en *Povoa de Varzim* no era raro ver pescadores, antes robustos y llenos de vitalidad, delgados, cansados y de aspecto resignado, caminando lentamente y doblando excesivamente las rodillas para compensar la caída de los pies.

Reflejos: En la fase inicial de la enfermedad solían estar presentes los reflejos tendinosos, pero en fases más avanzadas se perdían los reflejos del tobillo y de la rodilla.

Sudoración: Aplicaron la prueba de la pilocarpina y observaron coincidencia de la zona de anhidrosis y las zonas de la anestesia térmica y del dolor.

Lesiones tróficas: En algunos casos se presentaban úlceras perforantes en los pies. Tenían la misma distribución que las alteraciones de la sensibilidad y casi siempre se curaban cuando se trataban adecuadamente, pudiendo ser dolorosas o indoloras.

Trastornos gastrointestinales: Podían ser de todo tipo, desde digestiones lentas con sensación de estómago distendido, estreñimiento persistente y severo, que aparecía mucho antes que los demás síntomas, hasta diarreas severas y prolongadas que, cuando iban acompañadas de trastornos de los esfínteres, eran muy desagradables y angustiosas para el paciente.

Trastornos sexuales: Eran uno de los síntomas más constantes y tempranos en la historia de sus pacientes. En la fase inicial la impotencia no siempre iba acompañada de azoospermia o disminución de la libido pero, al final, el proceso era completo.

### 1.1.2. Estudios histopatológicos

Además de toda la observación clínica que les permitió llegar a las conclusiones anteriormente descritas, también realizaron exámenes histopatológicos a partir del material recogido en dos autopsias completas.

La alteración histológica más importante consistió en la presencia en grandes cantidades de una sustancia hialina que mediante el uso de métodos especiales de tinción se identificó como amiloide. Además, el estudio histológico demostró que se trataba de una amiloidosis generalizada.

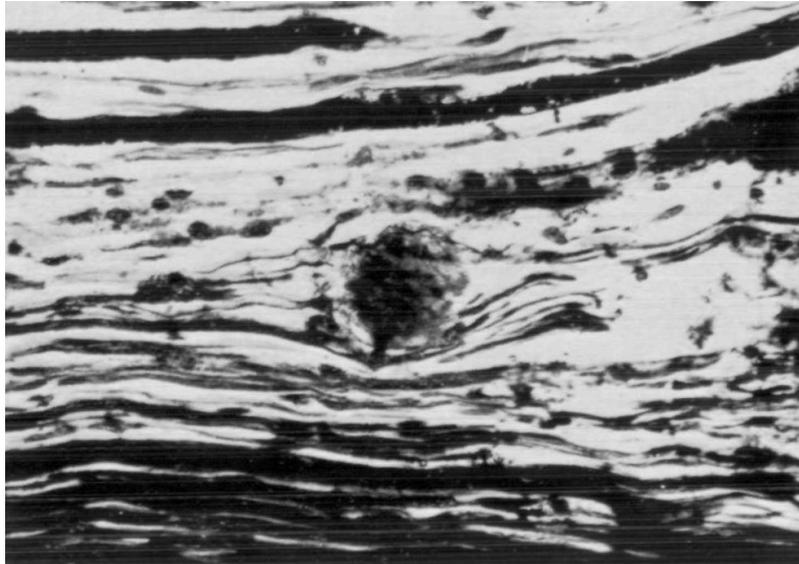
Después de los nervios periféricos y el riñón, el páncreas era el órgano más gravemente atacado por la enfermedad. La sustancia amiloide se encontraba en el páncreas en prácticamente todos los vasos, nervios, paredes de los conductos excretores, tejido intersticial e incluso dentro de los lóbulos. Como consecuencia de estos depósitos anormales, se destruía una parte considerable del parénquima.

También se encontraron depósitos considerables de sustancia amiloide en el tejido conjuntivo del estómago (tejido conjuntivo de la *muscularis mucosae* y la *muscularis propria*), la aorta, la piel (músculos erectores del pelo) y los testículos.

Ahora bien, mención especial merecen las lesiones que hallaron en los nervios periféricos. Al igual que en otros órganos, el aspecto histológico estaba dominado por la presencia de amiloide, pero las alteraciones del parénquima tenían una importancia excepcional.

En los portaobjetos teñidos con el método de Kulschitsky encontraron un severo proceso destructivo de las vainas de mielina. Esta degeneración de la mielina iba acompañada de la destrucción del axón y de la proliferación de las células de Schwann.

El depósito de amiloide coincidía con la degeneración de las fibras nerviosas. Estos depósitos se formaban en el interior de los haces nerviosos, separando las fibras nerviosas, ya sea en el endoneuro, en el perineuro o en los vasos. En la mayoría de los casos adoptaban la forma de masas redondeadas con contornos más o menos regulares, pero podían aparecer en forma de estrías o depósitos irregulares. Estos diversos depósitos mostraban extrema afinidad con la plata y se teñían, como en el resto de los órganos, con rojo Congo, violeta de metilo y lugol.



Sustancia amiloide de estructura mal definida desplazando fibras nerviosas [1].

Así, tanto mediante la observación clínica como mediante el estudio histopatológico, concluyeron que aunque los factores etiológicos y patogénicos eran todavía desconocidos, las evidencias presentadas les permitían diferenciar del grupo de las neuropatías periféricas conocidas esta entidad como un cuadro anatómico y clínico peculiar.

## 1.2. Características electrofisiológicas de la ATTR

Tan sólo dos décadas más tarde de la publicación del Dr. Andrade, el rápido desarrollo de la tecnología permitió que en 1978 se publicase en *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* un nuevo artículo que recogía las características electrofisiológicas que distinguen a esta enfermedad [6].

Así, se realizaron estudios electroneurofisiológicos en 15 pacientes con neuropatía amiloide familiar y en 16 miembros sin síntomas de familias afectas. Los datos indicaron que en el grupo de pacientes las alteraciones más constantemente encontradas fueron: ausencia de potenciales sensitivos en el segmento distal del nervio sural; disminución de la amplitud y polifasia de la respuesta muscular a la estimulación del nervio peroneo profundo; potenciales dispersos de baja amplitud en el segmento distal del nervio mediano; ausencia o muy bajo voltaje de los potenciales en el segmento proximal del nervio sural y potenciales de bajo voltaje en el segmento proximal del nervio mediano.

En el 50% de los miembros clínicamente normales de las familias afectas se detectaron potenciales de propagación de bajo voltaje en el segmento distal del nervio sural y en el segmento distal del nervio mediano.

Así, los datos esclarecieron que la polineuropatía amiloide familiar es predominantemente axonal, longitud dependiente, rápidamente progresiva comenzando por la afectación de las fibras finas amielínicas y en las porciones muy distales de las fibras sensitivas de las extremidades inferiores, luego involucrando las partes distales de las fibras motoras y progresivamente ascendiendo hacia segmentos cada vez más proximales de las fibras nerviosas.

Los resultados de los estudios sensitivos en miembros clínicamente normales de familias afectas fueron lo suficientemente significativos como para justificar el intento de detectar a los pacientes en fase preclínica y ofrecerles tanto tratamiento precoz como asesoramiento genético.

### 1.3. Características anatomopatológicas de la ATTR

No fue hasta 1984 cuando acabaron de establecerse claramente las bases anatomopatológicas de la enfermedad gracias al estudio de las biopsias del nervio sural de cinco pacientes con polineuropatía amiloide familiar [7]. Los resultados se publicaron en la revista *Neurology* y fueron los siguientes:

- Se observaron depósitos de amiloide.

Estos depósitos de amiloide eran difusos o nodulares y predominaban en la zona subperineural y alrededor de los vasos sanguíneos del endoneuro. Los depósitos mostraban tinción rojo congo y un aspecto electromicroscópico característico (marañas de fibrillas agregadas de 7,5 a 10 nm rígidas, lineales y no ramificadas).



Sección del nervio sural que muestra depósitos anormales (A) identificados como amiloide. P = perineuro; M = fibra mielinizada; D = restos de mielina de una fibra en proceso de degeneración axonal [7].

- Se observó afectación de las fibras nerviosas implicadas.

La densidad de las fibras nerviosas mielinizadas implicadas era de 2,085/mm<sup>2</sup> de área endoneural en el paciente 1 y de 1,060 en el paciente 2 (controles: 7,200/mm<sup>2</sup>). Además, en ambos pacientes se observaron varias fibras que presentaban vainas de mielina anormalmente finas (característico del proceso de remielinización).

En el paciente 1 se observaron anomalías segmentarias de la mielinización en el 48% de las fibras y el 8% de las fibras se encontraban en diferentes estadios de degeneración walleriana. En el paciente 2 eran el 11% de las fibras las que presentaban anomalías de la mielinización y el 17% estaban en proceso de degeneración walleriana. Estos resultados contrastaban claramente con los casos control en los que menos del 1% de las fibras aisladas sufrían degeneración walleriana y menos del 2% presentaban anomalías segmentarias de la mielinización.

La electromicroscopía mostró que los cambios patológicos que afectaban a las fibras mielinizadas incluían desmielinización, remielinización, presencia de bandas de Büngner y formación de nuevas ramificaciones axonales. Se observó, además, que las fibras regeneradas eran típicamente más pequeñas y sus espacios internodales más cortos que los de la fibra original.

Por otro lado, las células de Schwann en contacto con el amiloide mostraban cambios degenerativos como la pérdida de la lámina basal, aspecto acuoso del citoplasma y destrucción del citoesqueleto. Se observó que las fibrillas amiloides invadían el citoplasma de las células de Schwann, así como también se observaron cambios degenerativos en los fibroblastos en contacto con el amiloide.

Así, los investigadores llegaron a la conclusión de que los depósitos amiloides provocan la distorsión y desmielinización de las fibras vecinas e inducen la ruptura axonal en el lugar de la compresión o más distalmente, provocando patología axonal grave por degeneración walleriana y reducción importante de la densidad de los axones.

Además, establecieron como la cronología de los acontecimientos patológicos que conducen a la destrucción de las fibras mielinizadas en el lugar de los depósitos de amiloide es la siguiente: distorsión de la vaina de mielina con la consiguiente desmielinización, daño axonal menor, desmielinización de las fibras distales, rotura axonal en el lugar de la compresión, regeneración por ramificación del axón proximal, degeneración de dichas ramificaciones y, por último, degeneración de las células de Schwann en contacto con el amiloide.

#### 1.4. Bases moleculares de la ATTR

Una vez descritas las principales características electrofisiológicas y anatomopatológicas de la enfermedad, ¿cuál es su verdadera etiología?, ¿cuáles son las bases moleculares y bioquímicas de la ATTR?

Empecemos por el principio, la ATTR está causada por mutaciones en la TTR, una proteína transportadora plasmática de la hormona tiroidea y la proteína de unión al retinol (RBP)/vitamina A [8]. La TTR es una cadena polipeptídica única de 127 aminoácidos y en su forma monomérica (aproximadamente 14.000 Da) se pliega para tener una estructura  $\beta$  de aproximadamente el 60%.

Así, cuatro monómeros se asocian de forma no covalente para formar la proteína transportadora plasmática tetramérica (aproximadamente 56.000 Da), que tiene sitios de unión para tiroxina en un canal central (T4) y receptores de superficie para RBP/vitamina A [9]. El gen de la TTR está localizado en el cromosoma 18 [10]. Abarca aproximadamente 7 kb y tiene cuatro exones.

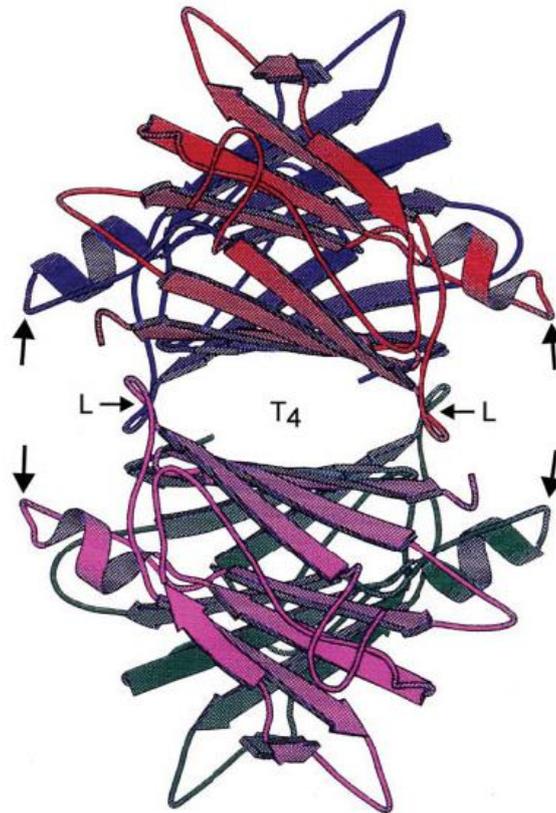


Diagrama del tetrámero de TTR con cada monómero en un color diferente. Cada dímero está estabilizado por láminas  $\beta$  extendidas. Las flechas grandes indican los sitios de unión de la RBP/vitamina A [11].

Prácticamente toda la TTR plasmática se sintetiza en el hígado, pero la proteína también se expresa en el plexo coroideo del cerebro y en el epitelio pigmentario de la retina del ojo [12,13]. La expresión está presente durante el desarrollo embrionario y a lo largo de toda la vida, pero la TTR no parece ser esencial para la vida porque los ratones a los que se les ha inactivado el gen de la TTR no muestran anomalías en su desarrollo ni en la fecundidad [14].

Se han descubierto más de 140 mutaciones patogénicas en la estructura primaria de la TTR y la mayoría se han encontrado asociadas a la amiloidosis [15,16]. La tabla que se incluye a continuación enumera las 98 mutaciones de TTR asociadas a amiloidosis que se han descrito, con algunas características clínicas y demográficas de cada una de ellas.

Mutation	Codon change	Clinical features*	Geographic kindreds	Mutation	Codon change	Clinical features*	Geographic kindreds
Cys10Arg	TGT-CGT	Heart, eye, PN	USA (PA)	Lou55Pro	CTG-CCG	Heart, AN, eye	USA, Taiwan
Lou12Pro	CTG-CCG	LM	UK	Lou55Arg	-CGG	LM	Germany
Asp18Glu	GAT-GAA	PN	South America, USA	Lou55Gln	-CAG	Eye, PN	USA
Asp18Gly	-GGT	LM	Hungary	Lou55Glu	CTG-CAG	Heart, PN, AN	Sweden
Asp18Asn	-AAT	Heart	USA	His56Arg	CAT-CGT	Heart	USA
Val20Ile	GTC-ATC	Heart, CTS	Germany, USA	Gly57Arg	GGG-AGG	Heart	Sweden
Ser23Asn	AGT-AAT	Heart, PN, eye	USA	Lou58His	CTC-CAC	CTS, heart	USA (MD) (FAP II)
Pro24Ser	OCT-TCT	Heart, CTS, PN	USA	Lou58Arg	-GGC	CTS, AN, eye	Japan
Ala25Ser	GCC-TCC	Heart, CTS, PN	USA	Thr59Lys	ACA-AAM	Heart, PN, AN	Italy, USA (Chinese)
Ala25Thr	-ACC	LM, PN	Japan	Thr59Ala	ACT-GCT	Heart, CTS	USA (Appelschian)
Val28Met	GTG-ATG	PN, AN	Portugal	Glu61Lys	GAG-AAG	PN	Japan
Val30Met	GTG-ATG	PN, AN, eye, LM	Portugal, Japan, Sweden, USA (FAP I)	Glu61Gly	-GGG	Heart, PN	USA
Val30Ala	-GGC	Heart, AN	USA	Pro64Leu	TTT-CTT/TTG	PN, CTS, heart	USA, Italy
Val30Leu	-CTG	PN, heart	Japan	Pro64Ser	-TCT	LM, PN, eye	Canada, UK
Val30Gly	-GGG	LM, eye	USA	Ile68Leu	ATA-TTA	Heart	Germany
Val32Ala	GTG-GGG	PN	Israel	Tyr68His	TAC-CAC	Eye, LM	Canada, USA
Pro33Ile	TTC-ATC	PN, eye	Israel	Tyr68Ile	-ATC <sup>†</sup>	Heart, CTS, AN	Japan
Pro33Leu	-CTC	PN, heart	USA	Lys70Asn	AAA-AAC	Eye, CTS, PN	USA
Pro33Val	-GTC	PN	UK, Japan, China	Val71Ala	GTG-GGG	PN, Eye, CTS	France, Spain
Pro33Cys	-TGC	CTS, heart, eye, kidney	USA	Ile73Val	ATA-GTA	PN, AN	Bangladesh
Arg34Thr	AGA-ACA	PN, heart	Italy	Ser77Tyr	TCT-TAT	Kidney	USA (IL, TX), France
Arg34Gly	AGA-GGA	Eye	UK	Ser77Pro	-TTT	PN, AN, heart	France
Lys35Asn	AAG-AAC	PN, AN, heart	France	Tyr78Pro	TAC-TTC	PN, CTS, skin	France
Lys35Thr	-ACG	Eye	USA	Ala81Thr	GCA-ACA	Heart	USA
Ala36Pro	GCT-CCT	Eye, CTS	USA	Ala81Val	GCA-GTA	Heart	UK
Asp38Ala	GAT-GCT	PN, heart	Japan	Ile84Ser	ATC-AGC	Heart, CTS, eye	USA (IN), Hungary (FAP II)
Trp41Leu	TGG-TTG	Eye, PN	USA	Ile84Asn	-AAC	Heart, eye	USA
Glu42Gly	GAG-GGG	PN, AN, heart	Japan, USA, Russia	Ile84Thr	-ACC	Heart, PN	Germany, UK
Glu42Asp	-GAT	Heart	France	His88Arg	CAT-CGT	Heart	Sweden
Pro44Ser	TTT-TCT	PN, AN, heart	USA	Glu89Gln	GAG-CAG	PN, heart	Italy
Ala45Thr	GCC-ACC	Heart	USA	Glu89Lys	-AAG	PN, heart	USA
Ala45Asp	-GAC	Heart, PN	USA	His90Asp	CAT-GAT	Heart	UK
Ala45Ser	-TCC	Heart	Sweden	Ala91Ser	GCA-TCA	PN, CTS, heart	France
Gly47Arg	GGG-CGG/AGG	PN, AN	Japan	Glu92Lys	GAG-AAG	Heart	Japan
Gly47Ala	-GGC	Heart, AN	Italy, France	Val94Ala	GTA-GCA	Heart, PN, AN, kidney	Germany, USA
Gly47Val	-GTG	CTS, PN, AN, heart	Sri Lanka	Ala97Gly	GCC-GGC	Heart, PN	Japan
Gly47Glu	-GAG	Heart, PN, AN	Turkey, USA, Germany	Ala97Ser	-TCC	PN, heart	Taiwan, USA
Thr49Ala	ACC-GCC	Heart, CTS	France, Italy	Ile107Val	ATT-GTT	Heart, CTS, PN	USA
Thr49Ile	-ATC	PN, heart	Japan, Spain	Ile107Met	-ATG	PN, heart	Germany
Thr49Pro	-CCC	Heart, PN	USA	Ile107Pro	ATT-TTT	PN, AN	UK
Ser50Arg	AGT-AGG	AN, PN	Japan, France/Italy, USA	Ala108Ser	GCC-TCC	PN, AN	Japan
Ser50Ile	-ATT	Heart, PN, AN	Japan	Lou111Met	CTG-ATG	Heart	Denmark
Glu51Gly	GAG-GGG	Heart	USA	Ser112Ile	AGC-ATC	PN, heart	Italy
Ser52Pro	TCT-CCT	PN, AN, Heart, kidney	UK	Tyr114Cys	TAC-TGC	PN, AN, eye, LM	Japan, USA
Gly53Glu	GGA-GAA	LM, heart	Basque, Sweden	Tyr114His	-CAC	CTS, skin	Japan
Glu54Gly	GAG-GGG	PN, AN, eye	UK	Tyr116Ser	TAT-TCT	PN, CTS, AN	France
Glu54Lys	-AAG	PN, AN, heart, eye	Japan	Ala120Ser	GCT-TCT	Heart	Alto-Caribbean
Glu54Leu	GAG-CTG <sup>†</sup>		UK	Val122Ile	GTC-ATC	Heart	USA
				Val122	-	Heart, PN	USA (Ecuador), Spain
				Val122Ala	-GGC	Heart, eye, PN	USA

\*Clinical features: AN, autonomic neuropathy; CTS, carpal tunnel syndrome; eye, vitreous deposits; LM, leptomeningeal; PN, peripheral neuropathy.  
<sup>†</sup>Double-nucleotide substitution.

Mutaciones en la estructura primaria de la transtiretina que se asocian a amiloidosis [11]

Como curiosidad, hasta la fecha, de todas las mutaciones descritas no se ha identificado ninguna en el exón 1. En el exón 2 se han descrito 37 mutaciones asociadas a la amiloidosis; en el exón 3, 45; y en el exón 4, 16.

Desde el punto de vista de la herencia, la ATTR es una enfermedad autosómica dominante, dado que sólo se requiere un alelo TTR mutado para desarrollar la patología. Así, la mayoría de los individuos afectados son heterocigotos para una mutación y expresan tanto TTR normal como variante.

La mayoría de las mutaciones son el resultado de una sustitución de un solo nucleótido en el gen de la TTR, por lo que lo más plausible es que el desarrollo de la ATTR sea el resultado de un cambio en la estructura primaria de la proteína, pero la enfermedad está necesariamente modulada por una serie de factores genéticos y ambientales. Sólo así se entiende que la variante TTR está presente en la sangre desde el momento del nacimiento, pero no empieza a formar amiloide hasta la vida adulta [17].

La penetrancia, es decir, el porcentaje de individuos portadores del gen de la transtiretina mutada que desarrollan la enfermedad, varía considerablemente para las distintas mutaciones. En el norte de Suecia, la mutación Val30Met se asocia con una enfermedad de aparición tardía (edad media, 55-60 años) y se ha informado de que tiene una penetrancia inferior al 50% [18]. Por el contrario, en Portugal la penetrancia es casi completa, llegando al 91% a los 70 años [Plante-Bordeneuve et al, 2003]. En nuestro medio, atendiendo a los resultados analizados en el Hospital Son Llàtzer la penetrancia es del 75% a los 90 años.

De las aproximadamente 140 mutaciones de TTR asociadas a amiloidosis, muchas se han encontrado en unos pocos individuos o familias. Sólo unas pocas mutaciones están presentes en familias extensas y en múltiples loci en todo el mundo. Entre ellas se incluye la Val50Met, que es prominente en el norte de Portugal, el norte de Suecia, Japón y, para el caso que nos interesa, en los focos endémicos de nuestro país, en Mallorca y Valverde del Camino (Huelva) [5,19,20,21].

La mutación Thr60Ala es prominente en Estados Unidos, pero probablemente se originó en Irlanda del Norte y ahora se ha encontrado en muchos países con familias de ascendencia irlandesa [22]. Leu58His también se encuentra con frecuencia en Estados Unidos en familias originarias de Alemania, donde también se encuentra [23,24]. Probablemente, la mutación de transtiretina más prevalente en Estados Unidos es Val122Ile [25]. Aproximadamente el 3-4% de los afroamericanos tienen esta mutación, que causa una miocardiopatía restrictiva de aparición tardía. Lo más probable es que esta mutación se originara en la costa occidental de África, donde su prevalencia es mayor.

En cuanto a la patogénesis, varios factores son importantes en la ATTR. El primero de ellos es la estructura de la proteína precursora de la fibrilla, ya que las sustituciones de aminoácidos en la estructura de la proteína primaria determinan la herencia de la enfermedad. A pesar de ello, no está suficientemente estudiado ni descrito cómo cada cambio en la estructura de la proteína primaria conduce al inicio de la formación de la fibrilla amiloide [26]. De hecho, se sabe que la TTR normal (no mutada) también puede causar el depósito tisular de fibrillas amiloides [27]. Esto se observa más comúnmente en la amiloidosis cardíaca senil y sugiere

que la TTR, que tiene una estructura de lámina predominantemente  $\beta$ -plegada, tiene una tendencia inherente a formar las fibrillas que llamamos amiloide.

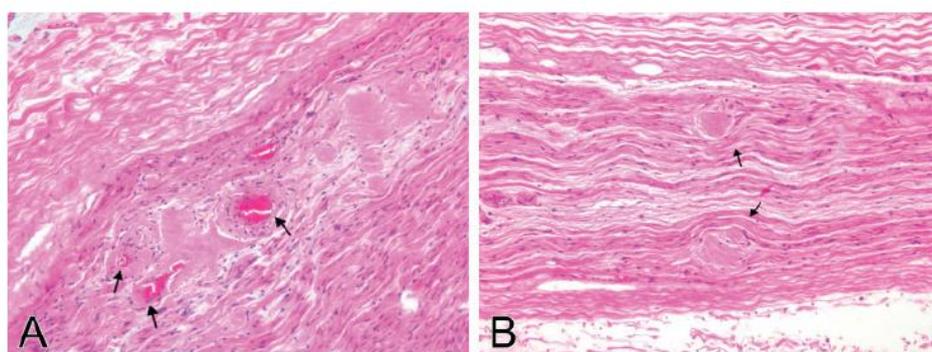
Un segundo factor a considerar en la patogénesis es el procesamiento metabólico de la transtiretina. La TTR es una proteína plasmática muy presente (20-40 mg/dl) y tiene un tiempo de residencia en plasma de sólo 1-2 días [28,29]. Por ello, debe representar una carga importante para los mecanismos catabólicos de recambio de las proteínas plasmáticas.

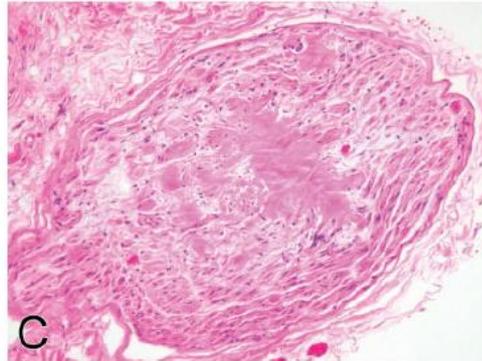
Así, el hígado y el riñón suelen ser lugares muy importantes para el catabolismo de las proteínas plasmáticas. Sin embargo, la ATTR es más prominente en los nervios y el corazón, órganos que no son precisamente conocidos por su catabolismo de proteínas plasmáticas.

Además, contra intuitivamente, tanto el hígado, que rara vez está implicado en la ATTR, y el riñón, que puede estar implicado pero no tanto como cabría esperar, están relativamente protegidos de los acontecimientos metabólicos necesarios para la formación y el depósito de fibrillas amiloides. Todo ello, nos hace ver cómo se sabe mucho sobre la síntesis de la TTR por el hígado pero, sin embargo, bastante poco sobre sus sitios de procesamiento catabólico.

Por otra parte, múltiples datos sobre la formación de fibrillas in vitro sugieren que el monómero de TTR es la fracción intermedia en el camino hacia la agregación y la formación de fibrillas, y que la estabilidad del tetrámero es en realidad el factor más importante en la iniciación de la fibrilla amiloide [30].

De este modo, en el nervio periférico los depósitos amiloides comienzan alrededor de las arteriolas perforantes (A). Este depósito se va produciendo de forma esporádica hasta que, en estadios avanzados, se observan grandes depósitos globulares de amiloide que llegan a desplazar las fibras nerviosas (B) y causar desmielinización severa y pérdida de las mismas (C).





(A) Sección longitudinal del nervio ciático de un paciente con amiloidosis Val30Met TTR. Los depósitos amiloides están presentes alrededor y en las paredes de los vasos intraneurales (flechas). (B) Los depósitos de amiloide en el nervio ciático dan la apariencia de fibras nerviosas desplazadas (flechas). (C) Corte transversal del haz del nervio ciático que muestra marcados depósitos de amiloide y pérdida de fibras nerviosas [11].

### 1.5. La mutación Val50Met

Como ya se ha mencionado, de entre las más de 100 mutaciones asociadas al gen de la TTR la más frecuente en nuestro medio (en los dos mayores focos endémicos de ATTRv en España) es la provocada por una sustitución del aminoácido valina por metionina en la posición 30 (Val30Met o V30M, ahora denominada Val50Met debido a una actualización de la secuencia de referencia que ha cambiado el orden de los aminoácidos) de los 127 aminoácidos que constituyen la proteína.

Esta mutación fue por primera vez descrita en 1984 gracias al esfuerzo investigador de la Dra. Saraiva, quien condujo varios estudios sobre la proteína fibrilar amiloide aislada de tejidos de dos pacientes portugueses que fallecieron con amiloidosis familiar y sobre la TTR aislada del suero de pacientes con esta enfermedad [31].

Los estudios incluyeron: mapeos comparativos de péptidos mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) en fase inversa tras digestión con tripsina, estudios de escisión con bromuro de cianógeno (CNBr) y análisis de microsecuencias de aminoácidos de péptidos trípticos seleccionados. Así, sobre la base de la secuencia de aminoácidos conocida de la TTR, los análisis indicaron la presencia de una sustitución de valina por metionina en la posición 30. Esta variante se identificó también en la TTR aislada del suero sanguíneo del grupo de pacientes con amiloidosis.

## 1.6. Carga psicosocial asociada a la ATTRv

La ATTRv no es sólo una simple afección médica, sino que supone todo un reto por la gran carga psicosocial asociada a la enfermedad.

Por ello, en 2021 la Unidad Multidisciplinar de Amiloidosis por TTR del Hospital Universitario de Son Llàtzer lideró un estudio observacional, descriptivo y multicéntrico para analizar el impacto de la ATTRv en la vida diaria de los pacientes [32].

El 33,9% de los participantes respondieron que la enfermedad había afectado a sus planes de estudio o de trabajo, a sus planes familiares (24,1%), a sus relaciones de amistad (16,4%) y a su economía (29,8%). De entre aquellos cuyos planes familiares se vieron alterados por la ATTRv, el 46,1% pudieron tener hijos gracias al diagnóstico genético preimplantacional (DGP).

Desde la perspectiva de la salud mental, alrededor del 26,3% declararon tener problemas psicológicos o psiquiátricos relacionados con el diagnóstico de la enfermedad o la identificación de la mutación de la enfermedad y las mujeres fueron las más propensas a tener este tipo de problemas, siendo la depresión y la ansiedad los diagnósticos más comunes.

También se preguntó a los cuidadores y familiares cómo percibían el impacto de los síntomas en la vida diaria de los pacientes. Las respuestas indicaron que la disfunción eréctil, la fatiga, los mareos y la pérdida de equilibrio eran sin duda los síntomas con un mayor impacto.

Por último, aunque casi la mitad de la población del estudio pertenecía a una asociación de pacientes, ésta no era su principal fuente de información sobre la enfermedad. El 69,0% identificó a su médico como su principal fuente de información, mientras que el 37,9% mencionó a sus propios familiares.

## 1.7. Monitorización de la ATTRv

Un seguimiento cuidadoso de los múltiples signos de progresión de la enfermedad es imprescindible para abordar los retos asociados al inicio y ajuste de las terapias modificadoras de la enfermedad.

La monitorización debe iniciarse inmediatamente después del diagnóstico para establecer así una evaluación de referencia. Posteriormente, deben realizarse evaluaciones periódicas de los síntomas de la neuropatía periférica, incluidas las

manifestaciones sensitivo-motoras y autonómicas, así como el seguimiento de la afectación ocular y del sistema nervioso central [33].

La sintomatología común de la neuropatía periférica incluye dolor, parestesias, dificultades para caminar, trastornos del equilibrio y dificultades con la destreza fina. El NIS, que combina la función motora, la función sensorial y los reflejos tendinosos, se ha utilizado en ensayos clínicos en pacientes con ATTRv-PN [34,35] y refleja la gravedad de la neuropatía [36,37]. Otras escalas basadas en el NIS como la mNIS+7 suelen evitarse en la práctica clínica debido a su complejidad y gran consumo de tiempo.

La puntuación de discapacidad por polineuropatía (PND), así como la prueba de la marcha de 6 minutos (6-MWT) y la 10-MWT, evalúan el impacto de la neuropatía en la deambulación. Es más, la 6-MWT y la 10-MWT son pruebas funcionales basadas en el ejercicio que se correlacionan con la función cardiopulmonar y proporcionan información pronóstica en pacientes con afectación cardíaca [38].

Otras pruebas neurológicas relevantes incluyen estudios de conducción nerviosa en las cuatro extremidades para examinar las fibras nerviosas mielinizadas, que son imprescindibles en la neuropatía leve y moderada. Las investigaciones de las fibras nerviosas no mielinizadas y pequeñas, como la evaluación de los potenciales evocados por láser, las pruebas sensoriales cuantitativas de temperatura o el periodo silente cutáneo (PSC) para la evaluación de la neuropatía sensorial de fibras nerviosas pequeñas, se recomiendan siempre y cuando estén disponibles [39].

Los trastornos del sistema nervioso autónomo suelen estar presentes en el 75% de los pacientes [40], por lo que debe realizarse un cribado clínico sistemático de los mismos. El cuestionario COMPASS 31 proporciona una amplia evaluación de la gravedad y el alcance de una serie de síntomas autonómicos, incluida la disfunción vasomotora, secretomotora, gastrointestinal y vesical. Ha demostrado su eficacia en el seguimiento de los cambios longitudinales de la función autonómica [41]. Otras evaluaciones incluyen pruebas de la función sudomotora, pruebas de hipotensión postural, pruebas de variabilidad de la frecuencia cardíaca y el índice de masa corporal modificado (IMCm), que puede utilizarse como marcador indirecto de la disautonomía gastrointestinal [40].

Por último, la escala de discapacidad global de Rasch (R-ODS) puede utilizarse para evaluar la discapacidad, ya que mide el efecto de la enfermedad en las actividades de la vida diaria de los pacientes con neuropatía periférica [42]. La tabla mostrada a continuación resume el conjunto mínimo de evaluaciones que deben utilizarse para supervisar la progresión de la enfermedad [43,44].

La frecuencia recomendada de evaluación es, en general, cada 6 o 12 meses, dependiendo del curso de la enfermedad, la gravedad de la polineuropatía y la respuesta al tratamiento [40].

Assessment	Indicator of Progression
NIS	A change of 7–16 points over 12 months or worsening of the score on 2 consecutive consultations 6 months apart
NCS	Decrease of 20% amplitude in several nerves over 12 months
Jamar Hand Dynamometer	Reduction of grip strength of 4–6 kilos over 12 months
PND score	Change in disease stage
6-MWT or 10-MWT	Change in gait speed 0.05–0.10 m/s or an increase of 30% over 12 months in the time to walk 10 m
COMPASS-31 questionnaire	Increase by 1 point in a year
Sudomotor testing	Using Sudoscan <sup>®</sup> , a reduction on 2 consecutive examinations of the feet (Rarely performed)
Heart rate deep breathing	A change from an age-adjusted normal value to abnormal value
Orthostatic vital signs	New onset of orthostatic hypotension or syncope (Typically manifests in later stages of disease)
R-ODS	Worsening of R-ODS score by 3–8 points over 12 months or worsening of the score on 2 consecutive consultations 6 months apart

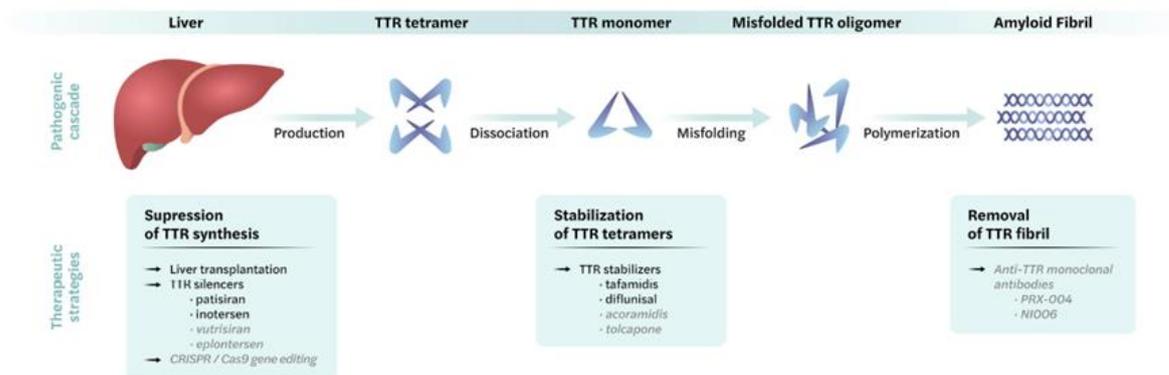
Conjunto de evaluaciones recomendadas para monitorizar la progresión de la ATTRv [45].

## 1.8. Tratamiento de la ATTRv

Antes de 1990, la polineuropatía por ATTRv se consideraba una enfermedad incurable y los tratamientos disponibles se centraban fundamentalmente en el control de los síntomas. En las últimas tres décadas, sin embargo, se han ido desarrollando con éxito varias terapias modificadoras de la enfermedad.

A día de hoy, para tratar la ATTRv las principales estrategias se basan en:

- Supresión de la síntesis de TTR (silenciadores de TTR y trasplante hepático).
- Estabilización de los tetrámeros de TTR (estabilizadores de TTR).
- Eliminación de las fibrillas amiloides de TTR depositadas (disruptores de TTR).



Principales estrategias terapéuticas en la ATTRv-PN. Arriba: proceso patológico, abajo: estrategias terapéuticas disponibles (negro) o en investigación (gris) [45].

### 1.8.1. Terapias basadas en la supresión de la síntesis de TTR

#### Trasplante hepático

El primer trasplante hepático para la ATTRv-PN se realizó en Suecia en 1993. Desde entonces, miles de pacientes se han sometido a este tratamiento para sustituir la fuente principal de TTR mutada por una variante de tipo salvaje (wild type) más estable y ralentizar así la progresión de la enfermedad, ya que la TTR de tipo salvaje es menos amiloidogénica. Se ha demostrado que el trasplante de pacientes con ATTRv-PN alarga significativamente su esperanza de vida [46,47]. Sin embargo, la neuropatía y la cardiomiopatía, así como la amiloidosis vítrea y leptomeníngea, suelen continuar progresando tras el trasplante hepático [48-50].

Un seguimiento prolongado (de más de 20 años) indicó que los pacientes varones con inicio tardío (>50 años) de la enfermedad, así como aquellos con otras mutaciones distintas a la Val30Met, mostraban un menor beneficio postrasplante. Por contra, los pacientes trasplantados con <7 años desde el debut de la enfermedad tenían un mejor pronóstico [47].

A día de hoy, sin embargo, la disponibilidad de farmacoterapia eficaz ha hecho que el trasplante hepático como estrategia terapéutica para la ATTRv-PN se considere excepcional.

## Silenciadores de la TTR

### Patisiran

Los pequeños ARN de interferencia (siARN) son moléculas de ARN no codificantes de doble cadena que activan complejos de silenciamiento inducidos por ARN que se unen a su ARNm complementario. Al hacerlo, se impide la traducción y, por tanto, se detiene la síntesis de la proteína [51].

Patisiran (Onpattro) es un siARN de primera generación que se aprobó en 2018 para el tratamiento de la ATTRv-PN, basándose en los resultados positivos del ensayo de fase III APOLLO A. Este ensayo seleccionó a 225 pacientes con ATTRv-PN y les administró Patisiran intravenoso (0,3 mg/kg) o placebo una vez cada tres semanas [52]. Las principales variables clínicas estudiadas fueron el cambio en la puntuación modificada de deterioro de la neuropatía (mNIS + 7) desde el valor basal hasta los 18 meses [53] y la variación en la puntuación de deterioro de la neuropatía (NIS), que incluía ítems cuantitativos sensoriales y autonómicos, observándose una ralentización en la progresión de la enfermedad [54-56]. La variación media por mínimos cuadrados fue de -6,0 frente a 28,0 ( $p < 0,001$ ) y no hubo diferencias significativas entre los subgrupos con respecto a la edad o la variante de la mutación.

Otras evaluaciones clínicas, como el cuestionario Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QOL-DN), la prueba de la marcha de los 10 metros (10-MWT) y la puntuación autonómica COMPASS 31, también mostraron mejoras significativas con respecto al valor inicial [52].

### Inotersen

Inotersen (Tegsedi) es un oligonucleótido antisentido diseñado para unirse al ARNm de la TTR, desencadenando su degradación a través de la ribonucleasa H1 nuclear (RNasa H1), dando así lugar a una disminución de la expresión de la proteína.

Fue aprobado en 2018 para el tratamiento de la ATTRv-PN basándose en un ensayo de fase III (NEURO-TTR) que incluyó a 172 pacientes que habían sido aleatorizados para recibir Inotersen intravenoso (300 mg) semanalmente o placebo.

Se alcanzaron los objetivos primarios de mejoría en las puntuaciones del NIS y de la calidad de vida. La diferencia en la variación media por mínimos cuadrados desde el inicio hasta la semana 66 entre los dos grupos fue de -19,7 puntos [57].

Los acontecimientos adversos más graves en el grupo de Inotersen fueron glomerulonefritis en tres pacientes (3%) y trombocitopenia grave en cuatro pacientes (4%).

### 1.8.2. Terapias basadas en la estabilización de la TTR

#### Tafamidis

Tafamidis es un estabilizador selectivo de la TTR. Tafamidis se une a la TTR en los dos sitios de unión de la tiroxina, estabiliza el tetrámero y evita su disociación en monómeros, el paso limitante en el proceso amiloidogénico. Así, la inhibición de la disociación del tetrámero de TTR es el mecanismo fundamental a través del que retrasa la progresión de la enfermedad en pacientes con ATTR-PN en estadio 1.

Ahora bien, una vez presentado someramente el fármaco y su mecanismo de acción, ahondar en toda su complejidad es uno de los principales objetivos de nuestra revisión bibliográfica y, por tanto, merecerá un capítulo aparte más adelante.

#### Diflunisal

El Diflunisal es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que se desarrolló como analgésico. Sin embargo, también estabiliza la TTR al interferir con el sitio de unión en la interfaz dímero-dímero de los tetrámeros de TTR.

Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, multicéntrico e internacional realizado en 130 pacientes con ATTRv-PN mostró una reducción en la progresión de la enfermedad, medida con la variación en las puntuaciones de las pruebas mNIS + 7 y NIS a los 2 años del tratamiento, entre los pacientes que recibieron Diflunisal y los que recibieron placebo [58].

Ahora bien, merece especial atención mencionar que el 52% de los pacientes habían interrumpido el tratamiento como consecuencia de la progresión de la enfermedad y el trasplante hepático, lo que indica que este estabilizador de la TTR es insuficiente para detener la progresión rápida.

### 1.8.3. Estrategias terapéuticas en desarrollo

#### Edición genética CRISPR/Cas9

Mediante la tecnología CRISPR/Cas9 (NTLA-2001), se puede eliminar el gen TTR en pacientes con amiloidosis ATTR con una única administración. En un estudio de fase I realizado en un pequeño grupo de pacientes con amiloidosis ATTRv y polineuropatía, la administración de NTLA-2001 se asoció con una disminución de la concentración sérica de proteína TTR y fue bien tolerada [59].

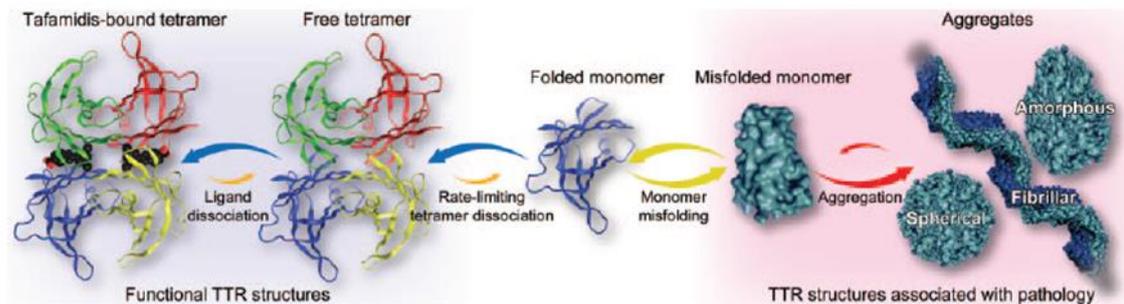
#### Anticuerpos monoclonales

Para alterar y eliminar los depósitos tisulares de ATTR se están investigando anticuerpos dirigidos contra el amiloide. Hasta la fecha, se han desarrollado posibles anticuerpos monoclonales (mAbs) terapéuticos dirigidos a dos epítomos: los residuos 89-97 ( $\beta$ -cadena F) y 115-124 ( $\beta$ -cadena H). Estas regiones están más expuestas en el monómero de TTR que en el dímero o el tetrámero.

Los mAbs contra esos dos epítomos, TTR89-97 y TTR115-124, reaccionaron específicamente con depósitos de amiloide ATTR in vitro y en tejido humano, pero no reaccionaron con tetrámeros TTR nativos in vitro y en suero humano [60].

### 1.9. Tafamidis

Como ya apuntábamos anteriormente, Tafamidis es un estabilizador selectivo de la TTR que se une a uno de los sitios de unión de la tiroxina en el tetrámero de la TTR, inhibiendo así su disociación y el primer paso en la cascada amiloidogénica.



Tafamidis, representado en la extrema izquierda de la imagen como una estructura negra con un grupo carboxilo en rojo, se une a la TTR tetramérica ralentizando su disociación, que es el paso limitante en la formación de la fibrilla amiloide de TTR. De este modo, el complejo TTR-Tafamidis queda estabilizado y bloqueado en un estado funcional, no amiloidogénico, impidiendo que se dé la cascada de amiloidogénesis neurodegenerativa [61].

### 1.9.1. Estudio pivotal

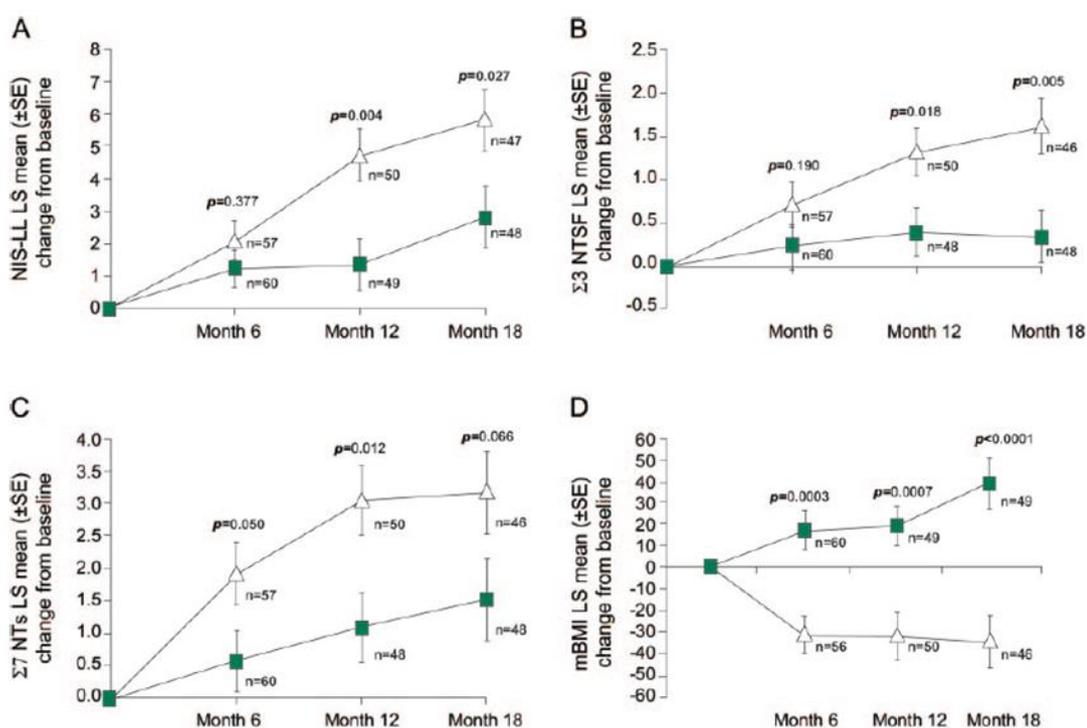
El estudio pivotal tuvo lugar en el 2012 y se llevó a cabo para evaluar la eficacia y seguridad de 18 meses de tratamiento con Tafamidis en pacientes con polineuropatía amiloide familiar por transtiretina V30M (ATTRv-PN) en fase inicial [61].

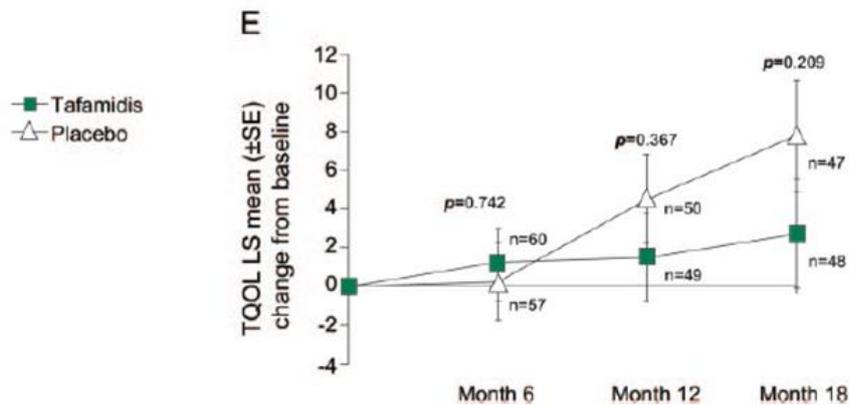
Así, en este ensayo aleatorizado y doble ciego, los pacientes recibieron Tafamidis 20 mg o placebo. Los objetivos primarios fueron un empeoramiento  $<2$  en la Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs (NIS-LL) y hallar diferencias significativas en la puntuación total del Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (TQOL) en la población con intención de tratar ( $n=125$ ). Los objetivos secundarios, como los cambios en la función neurológica, el estado nutricional y la estabilización de la TTR, también se analizaron en la población ITT.

Así, no se observaron diferencias entre los grupos de Tafamidis y placebo para los objetivos primarios, el análisis de la respuesta a NIS-LL (45,3% frente a 29,5% de respondedores;  $p=0,068$ ) y el cambio en el TQOL (2,0 frente a 7,2;  $p=0,116$ ). Ahora bien, sí se hallaron diferencias significativas en la mayoría de los objetivos secundarios que favorecieron a Tafamidis. La TTR se estabilizó en el 98% de los pacientes con Tafamidis y en el 0% de los pacientes con placebo ( $p<0,0001$ ). Los efectos adversos fueron similares entre ambos grupos.

Así, este estudio proporcionó evidencia de clase II de que 20 mg de Tafamidis no se asociaba con diferencias en la progresión clínica en pacientes con ATTR-PN, medida por el NIS-LL y la puntuación de Norfolk QOL-DN, pero los resultados secundarios demostraron un retraso significativo en el deterioro neurológico periférico con Tafamidis, que fue bien tolerado durante 18 meses.

Basándose en estos datos, Tafamidis fue aprobado para el tratamiento de la ATTR-PN en Europa, Asia y Sudamérica; sin embargo, fue rechazado por la FDA de los EE. UU.





Criterios de valoración secundarios en la población ITT. Estas figuras muestran los cambios medios por mínimos cuadrados desde el inicio hasta los meses 6, 12 y 18 para el NIS-LL (A), la función de las fibras nerviosas pequeñas y grandes (B y C, respectivamente), el mBMI (D) y el TQOL (E) [61].

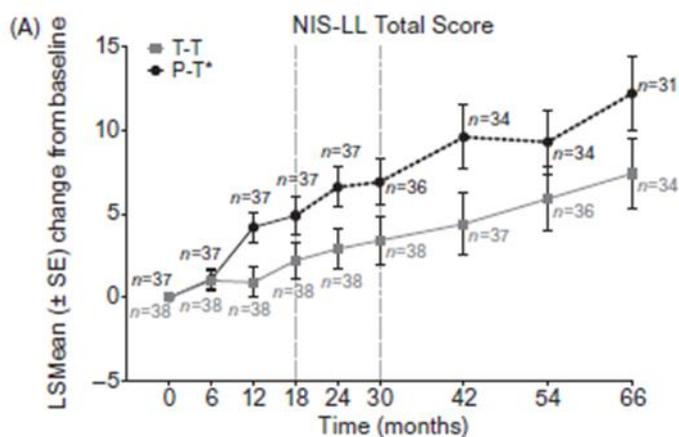
### 1.9.2. Seguridad y eficacia a largo plazo de Tafamidis

En 2017 se publicaron los primeros datos de seguridad y eficacia a largo plazo (hasta 6 años) de Tafamidis en el tratamiento de la polineuropatía amiloide hereditaria por transtiretina.

En el estudio realizado, 37 pacientes con ATTRV30M recibieron placebo durante 18 meses y después cambiaron a Tafamidis. Por otra parte, 38 pacientes con ATTRV30M y 18 pacientes sin ATTRV30M recibieron Tafamidis de forma continuada desde el primer día hasta los 6 años [62].

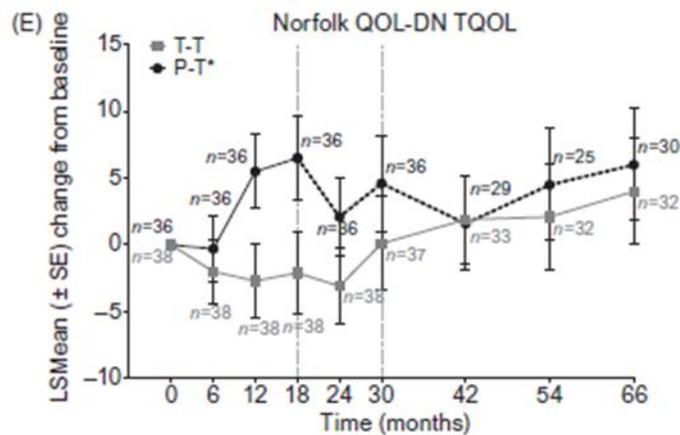
Los resultados mostraron que, a largo plazo, Tafamidis se asoció a un perfil de seguridad/tolerabilidad favorable, sin ningún acontecimiento adverso inesperado. Además, los pacientes que iniciaron Tafamidis al comienzo del estudio presentaron una menor progresión de la polineuropatía y tuvieron menos probabilidades de progresar al siguiente estadio frente a los que cambiaron a Tafamidis tras 18 meses de placebo. En los pacientes que cambiaron de placebo a Tafamidis, la progresión de la polineuropatía y el deterioro de la calidad de vida se ralentizaron significativamente durante el tratamiento a largo plazo con Tafamidis en comparación con el tratamiento previo con placebo.

Como se muestra en la figura inmediatamente inferior, los pacientes ATTRV30M que recibieron tratamiento continuo con Tafamidis (es decir, el grupo ATTRV30M T-T) experimentaron un deterioro significativamente menor de la función neurológica a lo largo del seguimiento en comparación con los que iniciaron Tafamidis 18 meses después (es decir, el grupo ATTRV30M P-T).



NIS-LL: La puntuación oscila entre 0 y 88 puntos, y las puntuaciones más altas reflejan un mayor deterioro neurológico. Las puntuaciones medias fueron de 6,8 en el grupo T-T y de 11,6 en el grupo P-T [62].

Por último, como se muestra en la figura inmediatamente inferior, los cambios en la puntuación del TQOL para los pacientes con ATTRV30M mostraron variabilidad, pero en general aumentaron (es decir, empeoraron) con el tiempo. Sin embargo, el aumento más marcado a lo largo del tiempo se produjo durante el tratamiento con placebo en el grupo P-T.



Norfolk QOL-DN TQOL: La puntuación oscila entre -2 y 138 puntos, y las puntuaciones más altas indican una peor calidad de vida. Las puntuaciones fueron 24,1 en el grupo T-T y 29,9 en el grupo P-T [62].

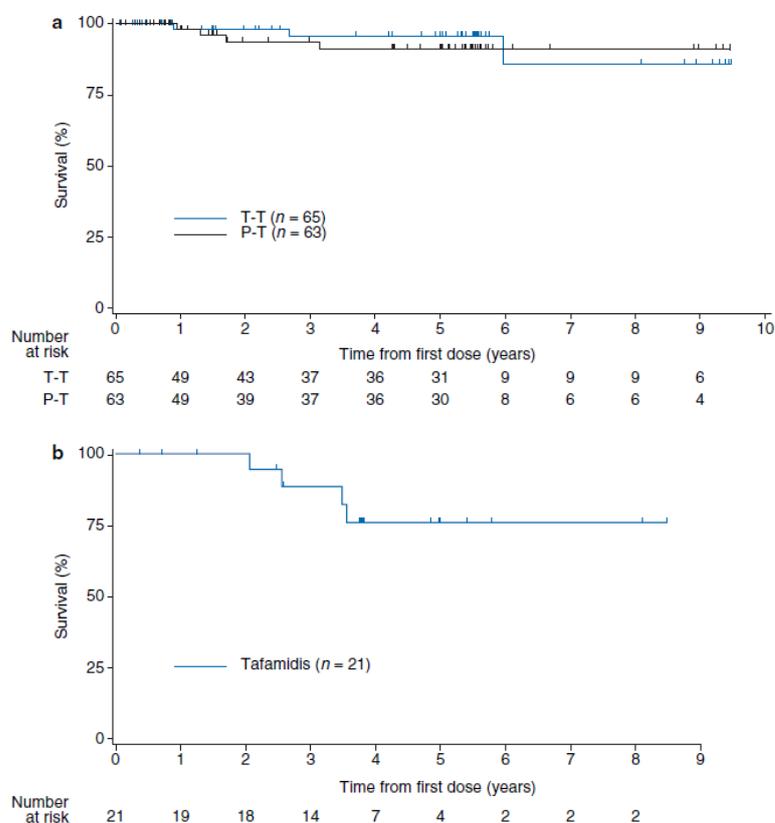
### 1.9.3. Mortalidad durante el tratamiento a largo plazo con Tafamidis

Tafamidis había demostrado ser eficaz para retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con ATTR-PN, pero se sabía muy poco sobre su impacto en la mortalidad. No fue hasta principios del 2020 cuando se publicaron los primeros datos sobre los efectos de Tafamidis en la mortalidad de los pacientes con ATTR-PN (con Val30Met y sin Val30Met) [63].

En el estudio se realizaron análisis de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta la muerte desde la primera dosis de tratamiento. Para el grupo Val30Met, se analizaron dos grupos de tratamiento: los que recibieron Tafamidis tanto en el estudio principal como en el de extensión (T-T) y los que recibieron placebo en el estudio principal y cambiaron a Tafamidis en los estudios de extensión (P-T).

Las estimaciones de Kaplan-Meier estaban disponibles hasta los 9 años para el grupo Val30Met, momento en el que el 85,9% y el 91,1% de los pacientes de los grupos T-T y P-T, respectivamente, estaban vivos. Para el grupo sin Val30Met, las estimaciones estaban disponibles hasta 8 años después de la primera dosis y el porcentaje de pacientes vivos era del 75,9%.

En el transcurso de 8-9 años, se produjeron muy pocas muertes entre los pacientes con ATTR-PN tratados con Tafamidis. Este hallazgo fue especialmente significativo, dado que la esperanza de vida de los pacientes con ATTR-PN es muy corta, e indicó que Tafamidis podía conferir un beneficio en términos de supervivencia.



Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia de los pacientes que recibieron Tafamidis desde la primera dosis de tratamiento en pacientes con Val30Met (a) y sin Val30Met (b) [63].

#### 1.9.4. Modelo predictivo de respuesta a Tafamidis

Mención especial merece el estudio retrospectivo de una cohorte de 210 pacientes con ATTRv tratados con Tafamidis (20 mg) realizado por Monteiro [64].

Estos pacientes fueron seguidos durante un periodo de 18 a 66 meses, tras el cual fueron clasificados por un experto como respondedores, respondedores parciales o no respondedores. Además, se investigaron las correlaciones entre las características demográficas y clínicas basales, así como entre los biomarcadores plasmáticos y la respuesta al tratamiento.

Los resultados arrojaron que el 34% de los pacientes mostraban una detención casi completa de la progresión de la enfermedad (clasificados por un experto como respondedores); el 36% presentó una detención parcial o completa de la progresión de algunos componentes de la enfermedad, pero no de todos (respondedores parciales); mientras que el 30% restante siguió progresando a

pesar del tratamiento (no respondedores). Se determinó, además, que la gravedad de la enfermedad, el sexo y la concentración de TTR nativa al inicio del tratamiento eran los factores predictivos más relevantes de la respuesta a Tafamidis.

Utilizando las variables mencionadas, el grupo elaboró un modelo para predecir la capacidad de respuesta a Tafamidis. Se buscó conocer las características basales que podrían ayudar a predecir la respuesta a Tafamidis. Así, el sexo fue un fuerte predictor de respuesta, con las mujeres más propensas a ser respondedoras que los hombres.

La gravedad de la enfermedad fue la siguiente variable predictiva independiente del sexo. Los pacientes con un deterioro neurológico leve al inicio del estudio tenían muchas más probabilidades de responder. Además, la enfermedad moderada al inicio del estudio se relacionó significativamente con una respuesta parcial, mientras que los pacientes más avanzados tenían menos probabilidades de responder bien a Tafamidis.

Por otra parte, la edad inicial, la edad de inicio y la duración de la enfermedad no fueron factores predictivos de la respuesta al fármaco. Las pruebas de laboratorio rutinarias -incluidas la función renal, hepática y tiroidea, el perfil lipídico, recuento sanguíneo completo, marcadores inflamatorios generales, ácido úrico y hierro- tampoco mostraron diferencias significativas entre los tres grupos.

#### 1.9.5. Resultados en la práctica clínica real

Mientras que la mayoría de los estudios prospectivos se centraban en la ATTRv-PN endémica, los datos en práctica clínica real sobre la ATTRv-PN no endémica eran limitados hasta que, a finales de 2020, un centro alemán (Heidelberg University Hospital) publicó su experiencia durante más de 20 años [65].

Este estudio retrospectivo investigó a pacientes con ATTRv-PN tratados en el Centro de Amiloidosis del Hospital Universitario de Heidelberg entre noviembre de 1999 y julio de 2020, analizándose los síntomas clínicos, la supervivencia, los factores pronósticos y la eficacia del tratamiento con Tafamidis.

De 346 sujetos con diferentes variantes genéticas de TTR, 168 pacientes tenían ATTRv-PN sintomática con 32 diferentes variantes de TTR. En un periodo de seguimiento medio de  $4,1 \pm 2,8$  años, fallecieron el 40,5% de los pacientes.

De entre todos los pacientes, 64 fueron tratados con Tafamidis. El beneficio terapéutico del fármaco fue más pronunciado cuando el tratamiento se inició precozmente, en concreto, en el estadio 1 de la ATTRv-PN.

Por último, se observó que una concentración plasmática basal de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) >900 ng/l era el principal predictor de mortalidad. Así, en la ATTRv-PN no endémica, principalmente de aparición tardía, la afectación cardiaca evaluada mediante NTproBNP era un potente factor pronóstico de la supervivencia global.

## **2. METODOLOGÍA**

Como ya hemos mencionado en la introducción, Tafamidis se encuentra disponible en España desde el 2014 para tratar la polineuropatía asociada a la ATTRv. La eficacia del fármaco ha sido estudiada en ensayos clínicos, estudios de extensión y algún trabajo en vida real. Sin embargo, apenas hay información sobre cómo responden los pacientes tratados con Tafamidis en nuestro medio. Por esta razón, se propuso llevar a cabo un estudio observacional con medicamentos (EOM) en el que se analizó la experiencia del uso de Tafamidis para la ATTRv en el Hospital Universitario Son Llàtzer. El estudio analizó variables epidemiológicas, clínicas y analíticas relevantes para valorar la respuesta al tratamiento y se evaluó la seguridad del fármaco, con el objetivo de individualizar el manejo de pacientes con ATTRv y conocer si nuestra población se ajustaba a lo publicado previamente o si existían discrepancias que permitiesen mejorar el tratamiento.

### **2.1. Tipo de estudio**

Se trató de un estudio observacional con medicamentos (EOM) de pacientes tratados con Tafamidis al menos durante un año en el Hospital Universitario Son Llàtzer.

### **2.2. Selección de los participantes**

Todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión y no cumplieran con ningún criterio de exclusión y que habían recibido tratamiento con Tafamidis en los centros designados fueron incluidos en el estudio, siempre y cuando hubiesen firmado el consentimiento informado. Dado que se trata de una enfermedad rara y que el número de pacientes tratados con Tafamidis era limitado, y que se trataba de un estudio en vida real, se reclutaron a todos los participantes elegibles que cumplieran con los criterios.

### 2.2.1. Criterios de inclusión

Personas mayores de 18 años.

Documento de consentimiento informado escrito, documentado y firmado.

El diagnóstico de la enfermedad de los pacientes ATTRv basado en:

- Identificación de la variante Val50Met TTR mediante análisis de ADN (secuenciación de genes, RFLP, HRM o NGS).
- Sintomatología relacionada probable o definitivamente con la enfermedad por ATTRv-PN
- Hallazgos EMG anormales.

Que hubiesen recibido tratamiento con Tafamidis durante al menos 6 meses.

Que tuviesen, como mínimo, una visita al centro hospitalario para valoración tras 6 meses del inicio de Tafamidis.

### 2.2.2. Criterios de exclusión

Individuos diagnosticados de:

- Mieloma múltiple.
- Amiloidosis no TTR.
- Linfoma.
- Leucemia.
- Macroglobulinemia.

## 2.3. Desarrollo del estudio

Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes y se recogieron los parámetros antropométricos, demográficos, clínicos y analíticos.

### 2.3.1. Variables principales

La variable principal del estudio fue la eficacia del Tafamidis. Para ello, fue necesario recoger las siguientes variables:

- Escala neurológica “Neuropathy impairment score” (NIS) al diagnóstico.
- NIS al inicio de Tafamidis.
- NIS al final del tratamiento/seguimiento.
- ENG: CMAP (potencial de acción muscular, que valora la respuesta motora) y SNAP (potencial de acción sensitivo) al inicio de Tafamidis.

- ENG: CMAP y SNAP al final del tratamiento/seguimiento.
- Sudoscan: ESC (conductancia electroquímica del sudor) al inicio de Tafamidis.
- Sudoscan: ESC al final del tratamiento/seguimiento.

Según las variables anteriores, y de acuerdo con trabajos previos, los pacientes se clasificaron en respondedores (pacientes que durante el seguimiento no mostraron progresión de los signos y síntomas sensitivos, autonómicos o motores y no incrementaron el NIS > 2 puntos), no respondedores (pacientes que durante el seguimiento mostraron una progresión de la enfermedad similar a la esperable sin tratamiento con incrementos del NIS > 10 puntos anuales) y respondedores parciales (pacientes no clasificables como respondedores o no respondedores, con estabilidad de la clínica disautonómica).

### 2.3.2. Variables secundarias

El resto de variables secundarias que se recogieron de la historia clínica del paciente fueron las siguientes:

- Edad y género.
- Herencia materna/paterna.
- Índice de masa corporal (IMCm).
- Comorbilidad: Hipertensión arterial, diabetes mellitus, VIH.
- Fecha de inicio de los síntomas.
- Fecha de diagnóstico de la enfermedad.
- Manifestaciones clínicas y fenotipo clínico (V50M early onset/late onset).
- Estadio Coutinho.
- Estadio PND.
- Fecha de inicio y fin de Tafamidis.
- Norfolk al inicio de Tafamidis.
- Norfolk al final del tratamiento/seguimiento.
- Variables de laboratorio al inicio y fin de tratamiento/seguimiento: filtrado glomerular, proteínas totales, albúmina, prealbúmina (TTR), vitamina A, proteína fijadora de retinol.
- Motivo fin de Tafamidis.
- Fármaco iniciado tras Tafamidis.
- Trasplante hepático.

#### 2.4. Análisis de los datos

Para determinar si las variables siguen una distribución normal, se utilizaron gráficos de normalidad (histogramas y gráficos Q-Q), junto con el test de Shapiro-Wilk. Las variables con distribución normal se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar, mientras que las que no tenían distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartílico. Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje.

Se calculó el tiempo en meses desde la visita basal (inicio del tratamiento con Tafamidis) hasta las visitas siguientes y los acontecimientos (fallecimiento, retirada del fármaco por progresión o fin del periodo de seguimiento). Además, se calculó el porcentaje de fracasos al tratamiento, definido como el número de pacientes a los que se les ha retirado el fármaco o cambiado por otro debido a una progresión clínica de la enfermedad, dividido entre el número total de pacientes en seguimiento. Se calculó al año y a los dos años desde el inicio del tratamiento y se consideraron solo aquellos participantes que hubiesen tenido al menos uno o dos años de seguimiento, respectivamente.

Para evaluar el tiempo hasta la retirada del fármaco por progresión, se realizaron curvas de Kaplan-Meier agrupando a los participantes por early-onset (debut de la enfermedad <50 años) o late-onset (debut de la enfermedad >50 años) y por el NIS basal.

Se realizó un modelo de regresión de COX para estudiar qué variables se asocian en mayor medida al fracaso terapéutico con Tafamidis. El evento principal fue el tiempo hasta el fracaso, y las variables dependientes fueron el NIS basal, el inicio temprano o tardío de la enfermedad, la edad y el sexo, el peso basal y la concentración basal de TTR. Se expresaron los Hazard ratios (HR) con el correspondiente intervalo de confianza al 95%.

Se utilizaron los programas SPSS v-22 y R. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

#### 2.5. Aspectos éticos y de confidencialidad

El estudio se realizó siguiendo las normas de la Buena Práctica Clínica y las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Todos los datos se anonimizaron y se trataron de forma confidencial de acuerdo con la legislación vigente sobre la protección de datos personales. Los participantes se identificaron únicamente por un código que no permitió relacionarlos con su identidad.

Este estudio no fue un ensayo clínico intervencional ni aleatorizado. Se trató de un estudio observacional retrospectivo que siguió la práctica clínica habitual y no fomentó cambios de tratamiento fuera de lo que es habitual en la práctica clínica. No fue un estudio de siembra y los investigadores del estudio no tuvieron ningún tipo de conflicto de interés.

No se realizaron visitas adicionales al centro para el estudio. Se utilizaron las visitas habituales según el protocolo del centro (cada 6 meses) para la realización del estudio. Los datos analíticos utilizados también fueron los que correspondían según el protocolo.

### 3. RESULTADOS

En total 28 pacientes (15 mujeres, 53%) con una mediana de edad de 68 años (24-83) iniciaron Tafamidis. Catorce (50%) abandonaron el tratamiento: 2 por exitus no relacionados con el fármaco, 1 por efecto adverso, 1 por enfermedad grave concomitante (dermatomiositis) y 10 por progresión. La mediana de la duración del tratamiento con Tafamidis fue de 3 años (1-6,7). En total 14 pacientes (50%) fueron respondedores, 12 (42,9%) respondedores parciales y 2 (7,1%) no respondedores.

Las principales características de la cohorte se describen en la tabla abajo indicada. No se encontraron diferencias significativas en las variables analizadas si bien sí hubo una tendencia a una mayor amplitud del potencial muscular compuesto (CMAP) en los pacientes con respuesta total, lo que se correspondía con una menor afectación motora objetivada por EMG. Además, se observó una mayor edad, más pacientes late-onset, un NIS menor y un ESC mayor en los respondedores.

	<b>Respondedores (n=14)</b>	<b>Respondedores parciales (n=12)</b>	<b>No respondedores (n=2)</b>
<b>Mujeres (%)</b>	8 (57.1%)	6 (50%)	1 (50%)
<b>Mediana edad (años ; min-max)</b>	72 (37-83)	60 (24-83)	73 años (72-74)
<b>Late onset (%)</b>	11 (78.6%)	8 (66.6%)	2 (100%)
<b>Mediana NIS inicio (min-max)</b>	2.5 (0-16)	7.5 (0-100)	7.5 (4-100)
<b>Fibra gruesa (%)</b>	11 (78.6%)	11 (91.7%)	2 (100%)
<b>Media CMAP (mV ; DE)</b>	11.4 (3.5)	8.5 (3.6)	NA
<b>Media ESC (µS ; DE)</b>	137.4 (29.3)	116 (33.9)	NA

#### 4. DISCUSIÓN

Ahora bien, una vez descritos los resultados obtenidos, ¿hasta qué punto son generalizables y extrapolables? ¿En qué coinciden y en qué difieren de los resultados arrojados por el resto de bibliografía?

Revisada la bibliografía más reciente, merece especial atención el estudio retrospectivo de una cohorte de 210 pacientes con ATTRv (mayoritariamente heterocigotos para la mutación Val50Met) tratados con Tafamidis (20 mg) realizado por Monteiro [64].

Estos pacientes fueron seguidos durante un periodo de 18 a 66 meses, tras el cual fueron clasificados por un experto como respondedores, respondedores parciales o no respondedores. Además, se investigó la correlación entre la respuesta al tratamiento y las características demográficas y clínicas basales.

Como era de esperar en una enfermedad compleja y multisistémica como la ATTRv, ninguna variable de estudio reflejaba plenamente la progresión de la enfermedad. En estos pacientes, por ejemplo, se observan con frecuencia síntomas como diarrea grave, retención urinaria y disfunción eréctil, derivados de la afectación del sistema nervioso autónomo. Sin embargo, los cambios en estas manifestaciones de la enfermedad no quedan reflejados en el NIS. Además, el impacto de estos síntomas en la calidad de vida de cada paciente puede ser muy variable. Por este motivo, al igual que en nuestro estudio, decidieron basar la clasificación de respuesta al tratamiento en la opinión de un experto.

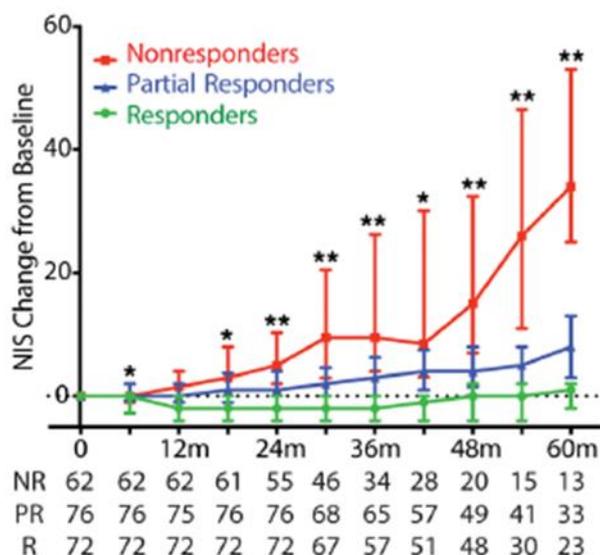
Así, un experto clínico revisó el historial de cada paciente, incluidas las visitas de neurología, cardiología y nefrología, así como el NIS, las pruebas neurofisiológicas, los datos de calidad de vida y las mediciones de peso.

Sobre la base de esta evaluación completa, los pacientes se clasificaron en respondedores, respondedores parciales y no respondedores. Consideraron que 72 pacientes (34%) no presentaban progresión perceptible de la enfermedad y, por tanto, se clasificaron como respondedores. En estos pacientes el cambio en el NIS, calculado como la diferencia entre el NIS en cada punto temporal y el NIS al inicio del estudio, mostró que la enfermedad se mantenía estable o incluso mejoraba.

En 62 pacientes (30%), clasificados como no respondedores, se observó un empeoramiento continuo de la neuropatía sensitiva, motora y/o autonómica, que no difería de la progresión esperada sin tratamiento. Este grupo mostró un aumento del NIS con respecto al valor basal de 3 puntos o más, tras 18 meses de tratamiento con Tafamidis.

Un grupo adicional de 76 pacientes (36%) se clasificó como respondedores parciales, incluyendo pacientes cuyas manifestaciones del sistema nervioso autónomo mejoraron drásticamente mientras que su neuropatía sensitiva y/o motora seguía progresando, o pacientes que continuaron progresando en general, aunque más lentamente que los no respondedores. Este grupo mostró un aumento del NIS con respecto al valor basal de 1 punto o más.

En general, cuando se analizó la tasa de cambio del NIS, los respondedores permanecieron estables (0 puntos/año), mientras que los respondedores parciales aumentaron 1,8 puntos/año y los no respondedores aumentaron 5,9 puntos/año.



El eje de abscisas representa el número de meses de seguimiento (m); los números inferiores representan el número de pacientes evaluados en cada momento (NR: no respondedores; PR: respondedores parciales; R: respondedores) [64].

Como vemos, estos resultados difieren de los arrojados por nuestro estudio, en el que el 50% de los pacientes han sido clasificados como respondedores, el 42,9% como respondedores parciales y el 7,1% como no respondedores. Nuestro resultado más favorecedor para con Tafamidis puede deberse a la notable diferencia en el tamaño de la muestra (24 vs. 210), así como a que nuestros criterios de clasificación para respondedores han sido menos estrictos ( $\Delta$  NIS  $\leq 2$  vs.  $\Delta$  NIS  $\leq 0$ ).

Por otra parte, el estudio de Monteiro investigó las características basales que podrían ayudar a predecir la respuesta a Tafamidis. En un análisis univariante, el sexo fue un fuerte factor predictivo de la respuesta, siendo las mujeres más propensas a responder que los hombres. La gravedad de la enfermedad fue la siguiente variable predictiva independiente del sexo. Los pacientes con un deterioro neurológico leve al inicio del estudio, reflejado por una mediana del NIS de 6, tenían muchas más probabilidades de responder.

Además, la enfermedad moderada al inicio se relacionó significativamente con la respuesta parcial, mientras que los pacientes más avanzados tenían menos probabilidades de responder bien a Tafamidis. La autoevaluación de la calidad de vida de los pacientes al inicio del estudio, medida por Norfolk QOL-DN, también pudo distinguir a los pacientes que respondían de los que no respondían, siendo más probable que los pacientes con peor calidad de vida no respondieran.

	Responders (R)	Partial responders (PR)	Nonresponders (NR)
<b>Demographic characteristics</b>			
Sex (%F)	68.1%	35.5%	27.4%
<b>Disease severity</b>			
NIS	6 (4-10)	10 (6-5)	14 (8-31)
$S_{NF}$	70.5 (56.2-96.1)	58.0 (35.7-77.3)	30.5 (16.5-55.5)
Norfolk QOL-DN	16 (9-29)	20.5 (11-36)	28.5 (14-52)

Características basales por grupo de clasificación de respuesta.

Se muestran los valores de la mediana para todas las variables continuas; el intervalo entre Q1 y Q3 se muestra entre paréntesis. NIS: puntuación de deterioro de la neuropatía; SNF: puntuación neurofisiológica; Norfolk QOL-DN: cuestionario Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy [64].

Estos resultados coinciden con los nuestros puesto que en nuestro estudio también ha habido una tendencia a una mayor amplitud del potencial muscular compuesto (CMAP) en los pacientes con respuesta total, lo que se corresponde con una menor afectación motora objetivada por pruebas electrofisiológicas. Además, en nuestro estudio también se observa una mediana del NIS al inicio menor tanto entre los respondedores (2.5) como entre los respondedores parciales (7.5).

Así, los datos indican que los pacientes en estadios tempranos tienen más probabilidades de responder positivamente a Tafamidis. Esto plantea la hipótesis de que la disociación, el mal plegamiento y la agregación de TTR inician una cascada de acontecimientos anormales que puede autoperpetuarse incluso cuando el desencadenante de la proteïnopatía se elimina mediante el tratamiento con Tafamidis.

Como contrapunto, mientras que para Monteiro la edad inicial, la edad de inicio y la duración de la enfermedad no fueron factores predictivos de la respuesta a Tafamidis, en nuestro estudio sí que se observa una mayor edad (mediana de 72) y más pacientes late-onset (78,6%) entre los respondedores.

Como limitaciones de nuestro estudio, la falta de un grupo de control no tratado fue una que no pudo evitarse, dado que Tafamidis era el tratamiento estándar para los pacientes estudiados.

No obstante, sí se pueden comparar nuestros resultados con los de estudios de historia natural o ensayos clínicos controlados con placebo para la ATTRv publicados anteriormente. Es evidente que los pacientes respondedores y respondedores parciales progresaron más lentamente que lo descrito en el estudio pivotal de Tafamidis para la cohorte tratada con placebo (tasa de progresión del NIS-LL de aproximadamente 5 puntos en 12 meses). Además, un análisis combinado de 252 pacientes con ATTRv no tratados presentó una tasa de progresión de NIS-LL de 2,8 puntos/año [66]. Estos datos confirman que los pacientes no tratados progresan a un ritmo de más de 2 puntos al año en su NIS-LL.

Por otra parte, la clasificación de la respuesta por un experto es otro punto débil de nuestro estudio. El consenso de múltiples expertos sobre la clasificación de la respuesta debería ser el objetivo de futuros estudios.

Como perspectivas de futuro, recientemente se aprobó una dosis más alta de Tafamidis (tafamidis 61 mg) para pacientes con ATTR hereditaria o salvaje con miocardiopatía, tras demostrar una reducción de la mortalidad por todas las causas y de las hospitalizaciones relacionadas con enfermedades cardiovasculares en un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo [67]. Dado que la mayoría de los pacientes con ATTRv pueden presentar un fenotipo mixto, sería interesante monitorizar la progresión de la neuropatía en pacientes que están siendo tratados con Tafamidis 61 mg debido a afectación cardíaca. Se ha especulado que los pacientes ATTRv-PN clasificados como no respondedores o respondedores parciales a Tafamidis 20 mg, pueden beneficiarse de dosis más altas del estabilizador de TTR [68].

Otra cuestión de interés es el efecto de Tafamidis en los pacientes sometidos a trasplante hepático. En primer lugar, en pacientes que son receptores de un trasplante hepático dominó y que pueden desarrollar algunos años después una neuropatía amiloidótica. Hasta la fecha, no se dispone de ningún tratamiento para la ATTR adquirida en este grupo de pacientes. No obstante, parece lógico que el uso de un estabilizador de TTR pueda desempeñar un papel en la prevención del desarrollo de la neuropatía. En segundo lugar, los pacientes con ATTRv que se someten a trasplante hepático pueden seguir desarrollando progresión de la neuropatía. Probablemente, el tratamiento combinado de trasplante hepático y estabilizador de TTR podría mejorar los resultados neurológicos. Sin embargo, todavía no se han publicado datos que apoyen este enfoque combinado.

En resumen, el tratamiento a largo plazo con Tafamidis ha demostrado retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con ATTRv en la práctica clínica. Algunos factores individuales pueden influir en la respuesta al tratamiento, siendo la gravedad de la neuropatía al inicio el factor más evidente para disminuir la probabilidad de respuesta al tratamiento. Estos resultados subrayan la importancia de un diagnóstico precoz y un tratamiento rápido en las primeras fases de la enfermedad, así como de un seguimiento clínico regular para evaluar la respuesta al tratamiento.

## **5. CONCLUSIONES**

En nuestra experiencia, Tafamidis obtuvo una buena tasa de respuesta (92.9%) para el tratamiento de la polineuropatía por ATTRv. Los pacientes con mejor respuesta clínica presentaron un menor grado de afectación motora en el EMG. Además, tendieron a presentar una afectación más precoz (menor NIS, mayor ESC, menor afectación de fibra gruesa), remarcando así la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz.

## 6. REFERENCIAS

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Tafamidis (Vyndaqel) en el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes adultos (ATTR-CM).  
[https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_18-2022-Vyndaqel.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_18-2022-Vyndaqel.pdf)
2. González-López, E., López-Sainz, A., Garcia-Pavia, P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol.* 2017 [citado 18 Jun 2019]; 70, 991-1004. doi: 10.1016/j.recesp.2017.05.018
3. Ruberg F, Grogan M, Hanna M, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll* 2019;73:2872-91
4. EPAR Vyndaqel (tafamidis). Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessmentreport\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/vyndaqel-h-c-2294-x-0049-g-epar-assessmentreport_en.pdf)
5. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy; familial atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain* 1952;75:408-27
6. Lluís ML. Electroneurophysiological studies in familial amyloid polyneuropathy- Portuguese type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978;41:847-50
7. Said G, et al. Length-dependant degeneration of fibers in Portuguese amyloid polyneuropathy: a clinicopathologic study. *Neurology* 1984;34:1025-32
8. Robbins J. Thyroxine-binding proteins. *Prog Clin Biol Res* 1976;5:331-355
9. Blake CCF, Geisow MJ, Oatley SJ. Structure of prealbumin: secondary, tertiary and quaternary interactions determined by Fourier refinement at 1.8 Å. *J Mol Biol* 1978;121:339-356
10. Wallace MR, Naylor SL, Kluge-Beckerman B, Long GL, McDonald L, Shows TB, et al. Localization of the human prealbumin gene to chromosome 18. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;129:753-758
11. Benson MD, Kincaid JC: The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve* 2007, 36:411-423

12. Dickson PW, Aldred AR, Marley PD, Guo-Fen T, Howlett GJ, Schreiber G. High prealbumin and transferrin mRNA levels in the choroid plexus of rat brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;127:890–895
13. Soprano DR, Herbert J, Soprano KJ, Schon EA, Goodman DS. Demonstration of transthyretin mRNA in the brain and other extrahepatic tissues in the rat. *J Biol Chem* 1985;260:11793–11798
14. Episkopou V, Maeda S, Nishiguchi S, Shimada K, Gaitanaris GA, Gottesman ME, et al. Disruption of the transthyretin gene results in mice with depressed levels of plasma retinol and thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2375–2379
15. Benson MD, Uemichi T. Transthyretin amyloidosis. *Amyloid Int J Exp Clin Invest* 1996;3:44–56
16. Connors LH, Lim A, Prokaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid* 2003;10:160–184
17. Harats N, Worth RM, Benson MD. Hereditary amyloidosis: evidence against early amyloid deposition. *Arthritis Rheum* 1989;32:1474–1476
18. Sandgren O, Drugge U, Holmgren G, Sousa A. Vitreous involvement in familial amyloidotic neuropathy: a genealogical and genetic study. *Clin Genet* 1991;40:452–460
19. Benson MD, Cohen AS. Generalized amyloid in a family of Swedish origin. A study of 426 family members in 7 generations of a new kinship with neuropathy, nephropathy and central nervous system involvement. *Ann Intern Med* 1977;86:419–424
20. Holmgren G, Holmberg E, Lindstrom A, Lindstrom E, Nordenson I, Sandgren O, et al. Diagnosis of familial amyloidotic polyneuropathy in Sweden by RFLP analysis. *Clin Genet* 1988;33:176–180
21. Tawara S, Nakazato M, Kangawa K, Matsuo H, Araki S. Identification of amyloid prealbumin variant in familial amyloidotic polyneuropathy (Japanese type). *Biochem Biophys Res Commun* 1983;116:880–888
22. Benson MD, Wallace MR, Tejada E, Bauman H, Page B. Hereditary amyloidosis: Description of a new American kindred with late-onset cardiomyopathy. *Arthritis Rheum* 1987;30:195–200
23. Goebel HH, Seddigh S, Hopf HC, Uemichi T, Benson MD, McKusick VA. A European family with histidine 58 transthyretin mutation in familial amyloid polyneuropathy. *Neuromuscul Disord* 1997;7:229–230

24. Nichols WC, Liepnieks JJ, McKusick VA, Benson MD. Direct sequencing of the gene for Maryland/German familial amyloidotic polyneuropathy type II and genotyping by allelespecific enzymatic amplification. *Genomics* 1989;5:535–540
25. Jacobson DR, Pastore R, Pool S, Malendowicz S, Kane I, Shivji A, et al. Revised transthyretin Ile122 allele frequency in African-Americans. *Hum Genet* 1996;98:236–238
26. Hamilton JA, Benson MD. Transthyretin. A review from a structural perspective. *Cell Mol Life Sci* 2001;58:1491–1521
27. Westermark P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:843–845
28. Benson MD, Kluge-Beckerman B, Liepnieks JJ, Murrell JR, Hanes D, Uemichi T. Metabolism of amyloid proteins. In: Bock GR, Goode JA, editors. *The nature and origin of amyloid fibrils: Ciba Foundation Symposium 199*. New York: John Wiley & Sons; 1996. p 104–118
29. Vahlquist A, Peterson PA, Wibell L. Metabolism of the vitamin A transporting renal failure. *Eur J Clin Invest* 1973;3:352–362
30. Liu K, Cho HS, Lashuel HA, Kelly JW, Wemmer DE. A glimpse of a possible amyloidogenic intermediate of transthyretin. *Nat Struct Biol* 2000;7:754–757
31. Saraiva MJ, Birken S, Costa PP, Goodman DS. Amyloid fibril protein in familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. Definition of molecular abnormality in transthyretin (prealbumin). *J Clin Invest*. 1984 Jul;74(1):104-19. doi: 10.1172/JCI111390. PMID: 6736244; PMCID: PMC425190
32. González-Moreno J, Gaya-Barroso A, Losada-López I, Rodríguez A, Bosch-Rovira T, Ripoll-Vera T, Usón M, Figuerola A, Descals C, Montalà C, Ferrer-Nadal MA, Cisneros-Barroso E. Val50Met hereditary transthyretin amyloidosis: not just a medical problem, but a psychosocial burden. *Orphanet J Rare Dis*. 2021 Jun 10;16(1):266. doi: 10.1186/s13023-021-01910-5. PMID: 34112225; PMCID: PMC8191011
33. Adams D, Algalarrondo V, Polydefkis M, Sarswat N, Slama MS, Nativi-Nicolau J. Expert opinion on monitoring symptomatic hereditary transthyretin-mediated amyloidosis and assessment of disease progression. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):411. doi:10.1186/s13023-021-01960-9
34. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy. *JAMA*. 2013;310(24):2658. doi:10.1001/jama.2013.28381532

35. Cortese A, Vita G, Luigetti M, et al. Monitoring effectiveness and safety of Tafamidis in transthyretin amyloidosis in Italy: a longitudinal multicenter study in a non-endemic area. *J Neurol*. 2016;263(5):916–924. doi:10.1007/s00415-016-8064-9
36. Brill V. NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol*. 1999;41(Suppl. 1):8–13. doi:10.1159/000052074
37. Dyck PJ, Melton LJ, O'Brien PC, Service FJ. Approaches to improve epidemiological studies of diabetic neuropathy: insights from the Rochester diabetic neuropathy study. *Diabetes*. 1997;46(Supplement\_2):S5–S8. doi:10.2337/diab.46.2.S5
38. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. Rep 63-6. Rep Civ Aeromed Res Inst US. 1963;1963:1–8
39. Cambieri C, Libonati L, Moret F, et al. The silent period for small fiber sensory neuropathy assessment in a mixed cohort of transthyretin-mediated amyloidosis. *Biomedicines*. 2022;10(9):2073. doi:10.3390/biomedicines10092073
40. Ando Y, Adams D, Benson MD, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid*. 2022;29 (3):143–155. doi:10.1080/13506129.2022.2052838
41. Gamez J, Salvadó M, Reig N, et al. Transthyretin stabilization activity of the catechol- O -methyltransferase inhibitor tolcapone (SOM0226) in hereditary ATTR amyloidosis patients and asymptomatic carriers: proof-of-concept study. *Amyloid*. 2019;26(2):74–84. doi:10.1080/ 13506129.2019.159770241
42. Pruppers MHJ, Merkies ISJ, Faber CG, Da Silva AM, Costa V, Coelho T. The Val30Met familial amyloid polyneuropathy specific Rasch-built overall disability scale (FAP-RODS©). *J Peripher Nerv Syst*. 2015;20(3):319–327. doi:10.1111/jns.12120
43. Adams D, Algalarrondo V, Polydefkis M, Sarswat N, Slama MS, Nativi-Nicolau J. Expert opinion on monitoring symptomatic hereditary transthyretin-mediated amyloidosis and assessment of disease progression. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):411. doi:10.1186/s13023-021-01960-9
44. Escolano-Lozano F, Geber C, Barreiros AP, Birklein F. Follow-up in transthyretin familial amyloid polyneuropathy: useful investigations. *J Neurol Sci*. 2020;413:116776. doi:10.1016/j.jns.2020.116776

45. Vélez-Santamaría V, Nedkova-Hristova V, Morales de la Prida M, Casasnovas C. Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Monitoring and Management. *Int J Gen Med*. 2022 Dec 20;15:8677-8684. doi: 10.2147/IJGM.S338430. PMID: 36573111; PMCID: PMC9789700
46. Adams D, Samuel D, Goulon-Goeau C, et al. The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*. 2000;123(Pt 7):1495–1504. doi:10.1093/brain/123.7.1495
47. Ericzon B-G, Wilczek HE, Larsson M, et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis. *Transplantation*. 2015;99(9):1847–1854. doi:10.1097/TP.0000000000000574
48. Liepnieks JJ, Benson MD. Progression of cardiac amyloid deposition in hereditary transthyretin amyloidosis patients after liver transplantation. *Amyloid*. 2007;14(4):277–282. doi:10.1080/13506120701614032
49. Beirão JM, Malheiro J, Lemos C, et al. Impact of liver transplantation on the natural history of oculopathy in Portuguese patients with transthyretin (V30M) amyloidosis. *Amyloid*. 2015;22(1):31–35. doi:10.3109/13506129.2014.989318
50. Salvi F, Pastorelli F, Plasmati R, et al. Brain microbleeds 12 years after orthotopic liver transplantation in Val30Met amyloidosis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(6):e149–e151. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.02.015
51. Dana H, Chalbatani GM, Mahmoodzadeh H, et al. Molecular mechanisms and biological functions of siRNA. *Int J Biomed Sci*. 2017;13(2):48–57
52. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11–21. doi:10.1056/NEJMoa1716153
53. Adams D, Suhr OB, Dyck PJ, et al. Trial design and rationale for APOLLO, a phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*. 2017;17(1):181. doi:10.1186/s12883-017-0948-5
54. Suanprasert N, Berk JL, Benson MD, et al. Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS + 7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci*. 2014;344(1–2):121–128. doi:10.1016/j.jns.2014.06.041
55. Dyck PJB, González-Duarte A, Obici L, et al. Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: from NIS to mNIS + 7. *J Neurol Sci*. 2019;405:116424. doi:10.1016/j.jns.2019.116424

56. Dyck PJ, Kincaid JC, Dyck PJB, et al. Assessing mNIS+7 IONIS and international neurologists' proficiency in a familial amyloidotic polyneuropathy trial. *Muscle Nerve*. 2017;56(5):901–911. doi:10.1002/mus.25563
57. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):22–31. doi:10.1056/NEJMoa1716793
58. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy. *JAMA*. 2013;310(24):2658. doi:10.1001/jama.2013.283815
59. Gillmore JD, Gane E, Taubel J, et al. CRISPR-Cas9 in vivo gene editing for transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2021; 385(6):493–502
60. Hosoi A, Su Y, Torikai M, et al. Novel antibody for the treatment of transthyretin amyloidosis. *J Biol Chem*. 2016;291(48):25096–25105
61. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, Waddington Cruz M, Planté-Bordeneuve V, Lozeron P, Suhr OB, Campistol JM, Conceição IM, Schmidt HH, Trigo P, Kelly JW, Labaudinière R, Chan J, Packman J, Wilson A, Grogan DR. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012 Aug 21;79(8):785-92
62. Barroso FA, Judge DP, Ebede B, Li H, Stewart M, Amass L, Sultan MB. Long-term safety and efficacy of tafamidis for the treatment of hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: results up to 6 years. *Amyloid*. 2017 Sep;24(3):194-204
63. Merlini G, Coelho T, Waddington Cruz M, Li H, Stewart M, Ebede B. Evaluation of Mortality During Long-Term Treatment with Tafamidis for Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy: Clinical Trial Results up to 8.5 Years. *Neurol Ther*. 2020 Jun;9(1):105-115
64. Monteiro C, Mesgazardeh JS, Anselmo J, Fernandes J, Novais M, Rodrigues C, Brighty GJ, Powers DL, Powers ET, Coelho T, Kelly JW. Predictive model of response to tafamidis in hereditary ATTR polyneuropathy. *JCI Insight*. 2019 Jun 20;4(12):e126526. doi: 10.1172/jci.insight.126526. PMID: 31217346; PMCID: PMC6629131
65. Ungerer MN, Hund E, Purrucker JC, Huber L, Kimmich C, Aus dem Siepen F, Hein S, Kristen AV, Hinderhofer K, Kollmer J, Schönland S, Hegenbart U, Weiler M. Real-world outcomes in non-endemic hereditary transthyretin amyloidosis with polyneuropathy: a 20-year German single-referral centre experience. *Amyloid*. 2021 Jun;28(2):91-99

66. Mundayat, R., Stewart, M., Alvir, J. et al. Positive Effectiveness of Tafamidis in Delaying Disease Progression in Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy up to 2 Years: An Analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Neurol Ther* 7, 87–101 (2018). <https://doi.org/10.1007/s40120-018-0097-9>
67. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30145929
68. Plante-Bordeneuve V, Gorram F, Salhi H, et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *J Neurol*. 2017;264(2):269–276. doi:10.1007/s00415-016-8337-333