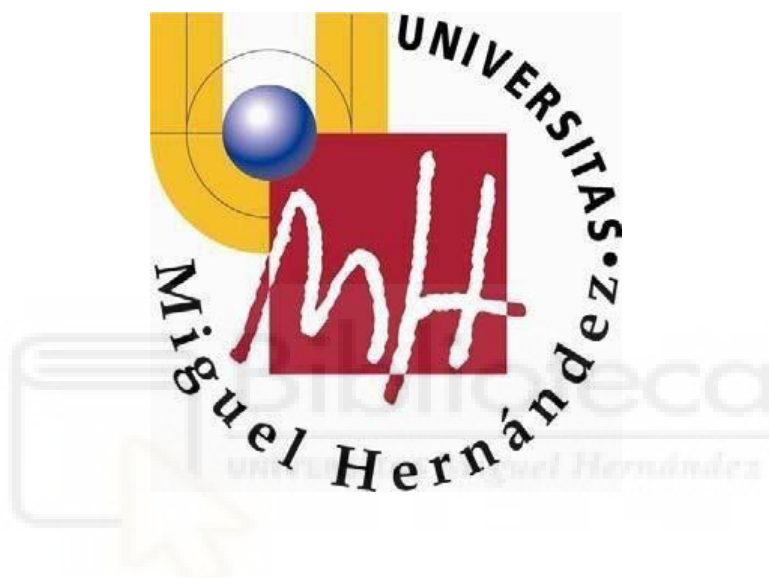


UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**AMILOIDOSIS CARDIACA. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE
LAS DIANAS TERAPÉUTICAS Y ABORDAJES CON EVIDENCIA
EN LA REDUCCIÓN DE LA MORBIMORTALIDAD.**

AUTOR: CERÓN CHULIÁ, MIGUEL

TUTOR: ARRARTE ESTEBAN, VICENTE IGNACIO

Departamento y Área: Medicina Clínica, Cardiología

Curso académico 2024- 2025

Convocatoria de Mayo 2025

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN	6
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	9
MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
RESULTADOS	12
<i>Tafamidis</i>	<i>12</i>
<i>Revusiran</i>	<i>13</i>
<i>Patisiran.....</i>	<i>14</i>
<i>Acoramidis</i>	<i>14</i>
<i>Vutrisiran</i>	<i>15</i>
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIÓN	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24
TABLAS Y FIGURAS	27
ANEXO	30

ÍNDICE DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

6MWT		Test de la marcha de 6 minutos
AA		Amiloidosis secundaria a enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas
AL		Amiloidosis por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina
ATTR		Amiloidosis por depósito de transtiretina
<i>ATTR-CA</i>		<i>Amiloidosis cardiaca por depósito de transtiretina</i>
<i>ATTRv</i>		<i>Amiloidosis por depósito de transtiretina, forma hereditaria o "variant"</i>
<i>ATTRwt</i>		<i>Amiloidosis por depósito de transtiretina, forma adquirida o "wild-type"</i>
Aβ2M		Amiloidosis asociada a hemodiálisis
CA		Amiloidosis cardiaca
eGFR		Tasa de filtrado glomerular estimada
ESC		<i>European Society of Cardiology</i>
FDA		<i>Food and Drug Administration</i>
FEVI		Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HR		Hazard ratio
IC		Intervalo de confianza
KCCQ-OS		<i>Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary</i>
MeSH		<i>Medical Subject Headings</i>
NT-proBNP		Propéptido natriurético cerebral N-terminal
NYHA		<i>New York Heart Association</i>
RMST		Tiempo medio de supervivencia restringido
RR		Riesgo relativo
TTR		Transtiretina

RESUMEN

Introducción. La amiloidosis cardíaca engloba un conjunto de entidades caracterizadas por el depósito extracelular de proteínas insolubles en el miocardio, siendo las más frecuentes la transtiretina y las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas. En los últimos años, han surgido diversos tratamientos dirigidos a frenar la progresión de la amiloidosis por transtiretina, lo que ha motivado la necesidad de revisar y comparar su eficacia.

Materiales y métodos. Se realizó una revisión bibliográfica a través la base de datos PubMed, incluyendo 5 ensayos clínicos aleatorizados publicados entre 2015 y 2024. También, se consultó información a partir de otras fuentes para contrastar la discusión.

Resultados. Respecto a los objetivos primarios, tafamidis, patisiran, acoramidis y vutrisiran demostraron mejoras significativas en calidad de vida y en capacidad funcional. En relación con los objetivos secundarios, no todos los tratamientos alcanzaron significación estadística en la reducción de la mortalidad y/o morbilidad. En líneas generales, los fármacos mostraron un perfil de seguridad favorable, a excepción del revusiran, cuyo ensayo fue interrumpido debido a un aumento inesperado de la mortalidad en el grupo tratado.

Discusión. Al comparar la calidad de vida y capacidad funcional a los 12 meses, el tafamidis destaca como la opción terapéutica con mejores resultados. Además, fue el único tratamiento que redujo de forma significativa tanto mortalidad total como las hospitalizaciones cardiovasculares. Por otro lado, el estudio de los criterios de inclusión y exclusión, así como el análisis por subgrupos de los resultados, permiten objetivar ciertas limitaciones a la hora de extrapolar los resultados a la población general, afectando la validez externa. En cuanto a las carencias del presente trabajo, se encuentran aquellas inherentes a las revisiones bibliográficas.

Conclusión. En general, los fármacos estudiados presentan un buen perfil de seguridad y ralentizan el deterioro en la calidad de vida y capacidad funcional de los pacientes con amiloidosis cardiaca por depósito de transtiretina. Los efectos sobre la morbimortalidad son dispares entre estudios.

Palabras clave. Amiloidosis cardiaca, transtiretina, 6MWT, KCCQ-OS, tratamiento, tafamidis, patisiran, acoramidis, vutrisiran.

ABSTRACT

Introduction. Cardiac amyloidosis encompasses a group of conditions characterized by the extracellular deposition of insoluble proteins in the myocardium, with transthyretin and immunoglobulin light chains being the most common types. In recent years, various therapies have been developed to slow the progression of transthyretin amyloidosis, prompting the need to review and compare their efficacy.

Materials and Methods. A literature review was conducted using PubMed database, and five randomized clinical trials published between 2015 and 2024 were included. Additional sources were consulted to support the discussion.

Results. Regarding the primary objectives, tafamidis, patisiran, acoramidis, and vutrisiran showed significant improvements in quality of life and functional capacity. As for the secondary objectives, not all treatments achieved statistical significance in reducing mortality and/or morbidity. Overall, the drugs demonstrated a favorable safety profile, except for revusiran, whose trial was discontinued due to an unexpected increase in mortality in the treatment group.

Discussion. When comparing quality of life and functional capacity at 12 months, tafamidis stands out as the therapeutic option with the best outcomes. Moreover, it was the only treatment to significantly reduce both all-cause mortality and cardiovascular

hospitalizations. On the other hand, the analysis of inclusion and exclusion criteria, as well as subgroup analyses, highlight certain limitations in extrapolating the results to the general population, which affects external validity. This study is also subject to the typical limitations of literature reviews.

Conclusion. In general, the drugs studied exhibit a good safety profile and slow the deterioration in quality of life and functional capacity in patients with transthyretin cardiac amyloidosis. However, the effects on morbidity and mortality vary across studies.

Keywords. Cardiac amyloidosis, transthyretin, 6MWT, KCCQ-OS, treatment, tafamidis, patisiran, acoramidis, vutrisiran.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis agrupa un conjunto de entidades caracterizadas por el depósito extracelular de proteínas insolubles, de estructura fibrilar. Estas fibrillas insolubles, o sustancia amiloide, se forman por un mal plegamiento y agregación de determinadas proteínas, que adquieren una conformación de lámina beta plegada. El depósito de sustancia amiloide en el miocardio puede producir un síndrome clínico conocido como amiloidosis cardíaca (CA). La CA es causa de miocardiopatía restrictiva e insuficiencia cardíaca, así como alteraciones de la conducción, reducción de la calidad de vida y muerte^{1,2}.

Se han identificado más de 30 proteínas capaces de producir depósitos de sustancia amiloide en diferentes órganos, pero no todas se acumulan en el miocardio. Más del 95% de las CA se debe a los siguientes subtipos:

- Amiloidosis por depósito de transtiretina (ATTR): La proteína precursora es la transtiretina (TTR), antiguamente llamada prealbúmina. Se trata de una proteína tetramérica, de síntesis hepática, que se encarga del transporte de hormonas tiroideas y retinol. A su vez, la ATTR presenta una forma hereditaria o “variant” (ATTRv, antiguamente llamada amiloidosis familiar) y una forma adquirida o “wild-type” (ATTRwt, antiguamente llamada amiloidosis sistémica senil).
- Amiloidosis por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina (AL): También llamada amiloidosis primaria, las proteínas precursoras son cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal. Estas se producen por las células plasmáticas de la médula ósea, en el contexto de una gammapatía monoclonal.

Por otro lado, existen algunas formas infrecuentes que pueden producir CA, como la amiloidosis secundaria a enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas (AA) o la amiloidosis asociada a hemodiálisis (A β 2M), entre otras^{2,3}.

Las manifestaciones clínicas varían según el tipo de amiloidosis. A nivel extracardiaco puede aparecer clínica por depósito cutáneo, renal, gastrointestinal, del sistema nervioso periférico y autonómico, hígado, etc. La afectación de estos órganos da lugar a distintos síntomas y signos conocidos como “*red flags*”: proteinuria, síndrome del túnel carpiano, equimosis, macroglosia o polineuropatía periférica, entre otros^{1,3}.

A nivel cardiaco, se produce una miocardiopatía restrictiva con síntomas de insuficiencia cardiaca. Se trata de una insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada, aunque en estadios avanzados puede evolucionar a FEVI deprimida. También puede manifestarse con síncope o presíncope debido a alteraciones en el sistema de conducción, generalmente bloqueos del sistema auriculoventricular.

Existen una serie de “*red flags*” cardiovasculares, como el descenso del complejo QRS a pesar del incremento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo o la hipotensión arterial^{1,3}.

El diagnóstico de sospecha de la CA se basa en un grosor del ventrículo izquierdo ≥ 12 mm y ≥ 1 “*red flags*” o escenarios clínicos sugerentes. Para el diagnóstico definitivo y del subtipo específico de amiloidosis (figura 1), se comienza con pruebas analíticas para detectar proteínas monoclonales, así como una gammagrafía cardíaca con radiotrazadores con avidéz por el hueso (como 99mTc-DPD). Según los resultados, se pueden realizar otras pruebas como resonancia magnética cardíaca y biopsia cardíaca o extracardiaca. El único subtipo de amiloidosis que no requiere biopsia para el diagnóstico es la ATTR^{1,3}.

Tras la aparición de los primeros fármacos específicos para la ATTR, se han diseñado tratamientos que interfieren en distintos puntos de la patogenia de la enfermedad, con el objetivo de frenar o reducir el depósito de transtiretina^{2,4}. Dado que se trata una patología sistémica que afecta gravemente la capacidad funcional, calidad de vida y supervivencia de los pacientes, resulta fundamental esclarecer qué fármacos son eficaces en la mejora de dichos parámetros. De esta forma, los avances diagnósticos, que han permitido detectar la enfermedad en estadios más tempranos, deberían ir acompañados de un tratamiento con mayor evidencia que contribuya a mejorar el pronóstico. Por todo ello, se justifica la realización de una revisión bibliográfica sobre los fármacos modificadores de enfermedad en la amiloidosis cardíaca por depósitos de transtiretina (ATTR-CA).

En este contexto, se plantean importantes interrogantes: ¿existe evidencia terapéutica que pueda llegar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes? ¿se puede reducir la morbimortalidad de estos pacientes con las terapias vigentes o en desarrollo?

HIPÓTESIS

La **hipótesis** de nuestro trabajo es la siguiente: Es posible mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con ATTR-CA mediante terapia farmacológica dirigida.

OBJETIVOS

Esta revisión tiene como **objetivo principal**:

- Revisar la evidencia sobre terapias específicas que se hayan estudiado con el fin de mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con ATTR-CA.

Los **objetivos secundarios** son:

- Revisar la evidencia sobre terapias específicas que se hayan estudiado con el fin de buscar una disminución de la morbimortalidad asociada a la ATTR-CA.
- Analizar la seguridad de los diferentes fármacos disponibles y aquellos que se encuentran en desarrollo para el tratamiento de la ATTR-CA, centrándonos en los principales eventos adversos notificados.

MATERIALES Y MÉTODOS

La búsqueda de literatura científica para esta revisión bibliográfica se ha realizado a través del base de datos online PubMed, empleando los siguientes descriptores del tesauro MeSH (*Medical Subject Headings*): “*Amyloidosis/therapy*” y “*Cardiomyopathies*”. Debido a la ausencia de descriptor MeSH para la ATTR, se ha utilizado el concepto suplementario “*Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related*”, además del término “*ATTR*”. Por lo tanto, se formuló la siguiente ecuación de búsqueda, haciendo uso de los conectores booleanos AND y OR:

- *((((Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related[Supplementary Concept]) OR (ATTR[Title/Abstract])) AND (Amyloidosis/therapy[MeSH Subheading])) AND (Cardiomyopathies[MeSH Terms])*

Inicialmente, se registraron 347 resultados. Al aplicar filtros para los últimos 10 años, estudios realizados en humanos, con abstract y texto completo, los resultados se redujeron a 286. Asimismo, se limitó la búsqueda a ensayos clínicos controlados aleatorizados y metaanálisis, logrando reunir un total de **26 artículos**.

Posteriormente, se procedió a la revisión del título y abstract de los diferentes trabajos. Para optimizar la selección inicial de los artículos más relevantes, se establecieron una serie de criterios de elegibilidad:

- Tipo de estudio: ensayos clínicos aleatorizados con un seguimiento mínimo de 6 meses o metaanálisis. Los artículos deben contener como objetivo primario o secundario al menos una de las siguientes variables: morbilidad, cambio en la distancia recorrida en el test de la marcha de 6 minutos (6MWT) o cambio en

la puntuación del cuestionario *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire–Overall Summary* (KCCQ-OS).

- Tipo de participantes: pacientes mayores de 18 años diagnosticados de ATTR-CA (hereditaria o adquirida). Quedan excluidos aquellos artículos que admitan pacientes diagnosticados de otro tipo de amiloidosis.
- Tipo de intervención: fármacos destinados a modificar la historia natural de la enfermedad, retrasando o impidiendo los depósitos de transtiretina. Quedan excluidos aquellos ensayos dedicados al tratamiento de las complicaciones (insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, etc.).

Tras aplicar los criterios definidos, se seleccionaron 14 artículos. A continuación, se efectuó una lectura exhaustiva de los mismos, lo que permitió acotar el total a **5 artículos**, que se emplearon para elaborar los resultados.

Además, se ha contrastado la información a partir de plataformas como *UpToDate*^{2,4} y *Annual Reviews*¹, así como la última guía sobre la amiloidosis cardíaca de la *European Society of Cardiology (ESC)*, publicada en 2021³. Todo el proceso de selección de artículos queda resumido en el diagrama de flujo elaborado para esta revisión bibliográfica (figura 2).

Por último, la validez interna de los estudios comentados en los resultados fue evaluada mediante la herramienta de riesgo de sesgos de Cochrane (RoB2)⁶, tal y como se representa en la figura 3.

RESULTADOS

Para analizar los resultados de los estudios que se detallan a continuación, se ha seguido un orden cronológico basado en la fecha de publicación cada ensayo clínico fase 3.

Tafamidis

El estudio **ATTR-ACT**⁷ corresponde a un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Se incluyeron 441 participantes, asignados en una proporción 2:1:2 para recibir tafamidis 80 mg, tafamidis 20 mg o placebo por vía oral una vez al día durante 30 meses. La aleatorización se estratificó en función del tipo de ATTR (hereditaria o adquirida) y de la clase funcional según la escala *New York Heart Association* (NYHA).

Entre los objetivos secundarios, se evaluaron los cambios en el 6MWT y en la puntuación del KCCQ-OS a los 30 meses. En el grupo tratado con tafamidis, se observó una menor reducción en la distancia recorrida, con una diferencia de medias de 75,68 metros [Intervalo de confianza (IC) 95%: 57,57 a 93,79; $p < 0,001$]. Asimismo, la disminución de la calidad de vida fue menor respecto al grupo placebo, con una diferencia de medias de 13,65 puntos (IC 95%: 9,48 a 17,82; $p < 0,001$).

En cuanto al objetivo primario, se evaluó la morbilidad y mortalidad mediante un análisis jerárquico que incluía mortalidad por cualquier causa y hospitalizaciones por causa cardiovascular. Analizados de forma individual, la tasa de mortalidad presentó un hazard ratio (HR) de 0,70 (IC 95%: 0,51 a 0,96), mientras que el riesgo relativo (RR) de hospitalización fue de 0,68 (IC 95%: 0,56 a 0,81).

Respecto a la seguridad, el perfil fue similar en ambos grupos. Se registraron eventos adversos en el 98,5% de los pacientes tratados con tafamidis y en el 98,9% del grupo placebo. Los eventos adversos graves ocurrieron en el 75,4% del grupo tafamidis frente al 79,1% del grupo placebo.

Revusiran

El estudio **ENDEAVOUR**⁸ es un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Se incluyeron 206 pacientes, asignados en una proporción 2:1 para recibir revusiran (500 mg) o placebo por vía subcutánea. La administración fue diaria durante los cinco primeros días, con una dosis adicional el día 7 y, posteriormente, semanalmente. La aleatorización se estratificó según la mutación del gen TTR, la clase funcional NYHA y la distancia basal del 6MWT.

El objetivo primario era evaluar el cambio en la distancia del 6MWT a los 18 meses, mientras que entre los objetivos secundarios figuraban la mortalidad cardiovascular, la hospitalización por causa cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa. No obstante, el estudio fue suspendido prematuramente tras una mediana de exposición al fármaco de 6,71 meses, debido a un desequilibrio en la mortalidad entre grupos. En concreto, se registraron 18 muertes en el grupo revusiran (12,9%) frente a 2 muertes en el grupo placebo (3%), con un HR de 5,4 (IC 95%: 1,2 a 22,8). Por otro lado, la tasa de hospitalización cardiovascular fue similar en ambos grupos (HR: 1,1; IC 95%: 0,7 a 1,8).

Asimismo, el 97,1% del grupo revusiran y el 93,9% del grupo placebo reportaron algún evento adverso a lo largo del ensayo. En cuanto a los eventos adversos graves, la frecuencia fue del 39,3% y 28,8%, respectivamente.

Patisiran

El estudio **APOLLO-B⁹** es un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Se incluyeron 359 participantes, asignados en proporción 1:1 para recibir patisiran (0,3 mg/kg) o placebo por vía intravenosa cada tres semanas durante 12 meses. La aleatorización fue estratificada según el tipo de ATTR, la clase funcional NYHA y el tratamiento con tafamidis al inicio del estudio.

El objetivo primario fue el cambio en la distancia del 6MWT a los 12 meses. Como objetivo secundario, se evaluó el cambio en la puntuación del KCCQ-OS en el mismo periodo. Ambos parámetros favorecieron a patisiran, con una diferencia de medianas de 14,69 m (IC 95%: 0,69 a 28,60; $p=0,02$) y una diferencia de medias de 3,7 puntos (IC 95%: 0,2 a 7,2; $p=0,04$), respectivamente.

En relación con la morbilidad, se estudió como objetivo secundario la combinación de muerte por cualquier causa, hospitalización por cualquier causa y visitas urgentes por insuficiencia cardíaca. El HR fue de 0,88 (IC 95%: 0,58 a 1,34), a favor de patisiran.

La frecuencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos: 91% en el grupo patisiran y 94% en el grupo placebo. Lo mismo ocurre con la frecuencia de eventos adversos severos, que fueron del 34% y 35%, respectivamente.

Acoramidis

El estudio **ATTRibute-CM¹⁰** consiste en un ensayo clínico de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Se incluyeron 632 pacientes, asignados en una proporción 2:1 para recibir acoramidis (800 mg) o placebo por vía oral, dos veces al día

durante 30 meses. La aleatorización se realizó de forma estratificada según el tipo de ATTR, los niveles de péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) y la tasa de filtrado glomerular estimada (eGFR). A partir del mes 12, se permitió la administración concomitante de tafamidis.

Entre los objetivos secundarios del estudio se incluyeron el cambio en la capacidad funcional y en la calidad de vida a los 30 meses. En el grupo acoramidis se observó una menor disminución en la distancia del 6MWT, con una diferencia de medias de 39,6 m (IC 95%: 21,1 a 58,2; $p < 0,001$). En cuanto al KCCQ-OS, la diferencia de medias fue de 9,94 puntos (IC 95%: 5,97 a 13,91; $p < 0,001$), también a favor de acoramidis.

Por otro lado, la mortalidad por cualquier causa forma parte de los objetivos secundarios del estudio, mientras que la morbilidad es uno de los componentes del objetivo primario (análisis jerárquico primario en cuatro pasos). La primera se evaluó mediante el tiempo medio de supervivencia restringido (RMST), con una diferencia de 6,6 (IC 95%: -25,0 a 38,2). Para la segunda, se empleó la frecuencia de hospitalización por causa cardiovascular, siendo el RR de 0,496 (IC 95%: 0,355 a 0,695) a favor del acoramidis.

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos fueron del 98,1% en el grupo acoramidis y del 97,6% en el grupo placebo. Los eventos adversos graves ocurrieron en el 54,6% y el 64,9%, respectivamente

Vutrisiran

El estudio **HELIOS-B¹¹** consiste en un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Se incluyeron 654 pacientes, asignados en

proporción 1:1 para recibir vutrisiran (25 mg) o placebo por vía subcutánea cada 12 semanas durante 36 semanas. La aleatorización fue estratificada según el tipo de ATTR, la clase funcional NYHA, la edad y el tratamiento con tafamidis al inicio del estudio.

Los objetivos se evaluaron tanto en la población general (todos los pacientes) como en la denominada “población monoterapia” (395 pacientes de la población general que no recibían tafamidis al inicio, aunque su administración posterior fue posible a criterio del investigador).

Entre los objetivos secundarios, se evaluó el cambio en la distancia del 6MWT y en la puntuación del KCCQ-OS a los 30 meses. En ambos casos se observó un beneficio para el vutrisiran. En la población general, la diferencia de medias en el 6MWT fue de 26,5 m (IC 95%: 13,4 a 39,6; $p<0,001$), y en la población monoterapia, de 32,1 m (IC 95%: 14,0 a 50,2; $p<0,001$). En cuanto al KCCQ-OS, la diferencia fue de 5,8 puntos (IC 95%: 2,4 a 9,2; $p<0,001$) en la población general y de 8,7 puntos (IC 95%: 4,0 a 13,1; $p<0,001$) en la población monoterapia.

La morbimortalidad fue evaluada como objetivo primario, a través de la combinación de muerte por cualquier causa y eventos cardiovasculares recurrentes. Este compuesto fue menor en el grupo vutrisiran, con un HR de 0,72 (IC 95%: 0,56 a 0,93; $p=0,01$) en la población general, y de 0,67 (IC 95%: 0,49 a 0,93; $p=0,02$) en la población monoterapia. Si se analiza la mortalidad y los eventos cardiovasculares por separado, se obtienen unos resultados similares en ambas poblaciones.

La incidencia de eventos adversos fue similar en ambos grupos: 99% para vutrisiran y 98% para placebo. En cuanto a los eventos adversos graves, se registraron en el 62% y 67% de los casos, respectivamente.

DISCUSIÓN

Pese a que en la presente revisión nos hemos centrado en la miocardiopatía por ATTR, no se debe olvidar que se trata de una enfermedad sistémica, que puede afectar a otros órganos y condicionar el enfoque terapéutico.

Es importante recordar, además, la patogenia de esta enfermedad, lo que permite clasificar los fármacos estudiados en tres grupos: silenciadores, estabilizadores y degradantes^{1,3} (figura 3). Los silenciadores, como patisiran, vutrisiran y revusiran, bloquean la síntesis hepática de TTR mediante la interferencia con el ARN^{8,9,11}. Los estabilizadores, como tafamidis y acoramidis, evitan la disociación del tetrámero de TTR y su posterior agregación en fibrillas de amiloide^{7,10}. Por el contrario, los degradantes eliminan los depósitos de amiloide ya formados; en este grupo se encuentran fármacos en investigación como el NI006³.

En todos los estudios analizados, a excepción del ENDEAVOUR (revusiran)⁸, se demuestra un beneficio estadísticamente significativo del tratamiento frente al placebo en cuanto a calidad de vida y función cardiopulmonar. No obstante, ese beneficio no implica una mejora absoluta en la distancia del 6MWT o en la puntuación del KCCQ-OS, sino una menor pérdida funcional con el paso del tiempo^{7,9,10,11}.

Resulta complejo comparar directamente la diferencia de medias obtenida en el 6MWT y en el KCCQ-OS entre estudios, ya que los valores analizados corresponden a distintos puntos temporales (12, 18 o 30 meses). Sin embargo, en casi todos los ensayos se recogieron datos sobre la función cardiopulmonar y la calidad de vida a los 12 meses (tabla 1), aunque no formara parte de los objetivos del estudio^{7,9,10,11}. A partir del análisis de estas cifras, se observa que el tafamidis es el fármaco que muestra una mayor eficacia en ese punto temporal, con una diferencia de medias frente al placebo de 35 metros en el 6MWT y 8 puntos en KCCQ-OS, aproximadamente⁷.

En cuanto a la morbimortalidad, los resultados difieren entre los distintos ensayos clínicos. La comparación directa entre ellos se ve limitada por dos factores: el empleo de diferentes parámetros para medir la mortalidad y morbilidad, así como las diferencias temporales mencionadas previamente (tabla 2).

El único fármaco que reduce ambos componentes de forma estadísticamente significativa es el tafamidis⁷. El acoramidis, en cambio, muestra una reducción concluyente de la morbilidad (medida como tasa de hospitalizaciones), pero no de la mortalidad¹⁰. En el caso del vutrisiran, se observa un efecto protector claro cuando se estudia el combinado de mortalidad por cualquier causa y eventos cardiovasculares recurrentes. No obstante, al analizar la mortalidad de forma aislada, el efecto deja de ser significativo en la población monoterapia¹¹. En relación con el patisiran, la morbimortalidad se estudió como una combinación de muerte por cualquier causa, hospitalización por cualquier causa y visitas urgentes por insuficiencia cardíaca, sin encontrarse significación estadística⁹.

Entre los objetivos secundarios de esta revisión también se incluye el análisis del perfil de seguridad. En términos generales, los resultados fueron satisfactorios para todos fármacos, sin detectarse diferencias relevantes en la frecuencia de eventos adversos respecto al grupo placebo^{7,9,10,11}. La única excepción fue el revusiran, que mostró una tasa de eventos adversos graves un 10 % superior a la del placebo. De hecho, se objetivó un desequilibrio similar en la mortalidad entre grupos, lo que motivó la suspensión anticipada del ensayo⁸.

Los investigadores del estudio ENDEAVOR⁸ realizaron un análisis exhaustivo con el objetivo de aclarar los desequilibrios observados en los resultados. La mayoría de los fallecimientos en ambos grupos se atribuyeron a eventos cardiovasculares, principalmente insuficiencia cardíaca. Además, en el grupo tratado con revusiran, los pacientes que fallecieron tendían a presentar un peor estado general (mayor edad, peor clase funcional, etc.), en comparación con los que no fallecieron. Sin embargo, estas características no justifican el aumento de mortalidad, puesto que en el grupo placebo también había una proporción similar de pacientes con un perfil clínico desfavorable. La única diferencia identificada entre grupos fue la edad, puesto que un 30,7% de los participantes en el grupo revusiran tenía ≥ 75 años, frente a un 18,2% en el grupo placebo.

Por otro lado, los pacientes tratados con revusiran experimentaron una mayor incidencia de eventos adversos hepáticos, renales y neuropatía periférica. A pesar de estos hallazgos, no se observó un incremento paralelo en las hospitalizaciones por causas cardiovasculares. En conjunto, los datos no permitieron identificar un mecanismo claro que explique el incremento de la mortalidad, aunque los investigadores plantean la posibilidad de una toxicidad farmacológica⁸.

Conviene señalar que, si bien casi todos los ensayos clínicos analizados alcanzaron significación estadística en sus objetivos primarios, esto no siempre se mantiene en los análisis por subgrupos. Por ejemplo, ninguno de los objetivos primarios resulta significativo en pacientes con clase funcional NYHA III^{7,9,10,11}, mientras que solo el acoramidis lo consigue para aquellos pacientes con ATTRv¹⁰.

Existen varias hipótesis que podrían explicar esta falta de significación, no necesariamente excluyentes entre sí. En primer lugar, estos subgrupos cuentan con un menor tamaño muestral, lo que conlleva una menor potencia estadística y, por tanto, intervalos de confianza más amplios. Además, cabe la posibilidad de que la eficacia del tratamiento sea menor en aquellos pacientes con peor estado basal. En este sentido, algunos estudios tampoco muestran resultados significativos en pacientes con eGFR < 45 mL/min¹⁰ o NT-proBNP > 2000 pg/mL^{9,11}. Por último, no se puede descartar algún mecanismo no identificado que limite la respuesta terapéutica en pacientes con ATTR hereditaria.

Con relación a los criterios de inclusión y exclusión, fueron similares entre los diferentes ensayos. No obstante, una de las principales limitaciones fue la exclusión sistemática de pacientes más graves o con peor funcionalidad basal. Por ejemplo, no se incluyó a pacientes con una distancia inicial en el 6MWT < 100-150 m, eGFR < 15-30 mL/min o con niveles elevados de transaminasas o bilirrubina⁷⁻¹¹. En el caso del estudio ATTRIBUTE-CM¹⁰, también se excluyó a pacientes con patología cardiovascular reciente (en los últimos 90 días). Estas restricciones limitan la validez externa de los estudios,

dificultando la generalización de los resultados a la población con ATTR y contextos clínicos más complejos.

En línea con lo anterior, todos los estudios incluyeron una población con características demográficas y clínicas similares a la de la mayoría de pacientes con amiloidosis, lo que se traduce en un 80-90% de participantes de varones, de origen caucásico y con ATTRwt⁷⁻¹¹. Esta homogeneidad favorece la extrapolación de los resultados a la población mayoritaria con ATTR. Sin embargo, limita la generalización a subgrupos minoritarios, como mujeres, pacientes de otras etnias o con ATTRv, dado el escaso tamaño muestral en estos grupos. Precisamente, una de las fortalezas del estudio ENDEAVOR⁸ consistía en su enfoque exclusivo en pacientes con ATTRv, lo cual habría permitido caracterizar mejor esta población si no se hubiese suspendido.

Otra de las limitaciones de los estudios es el breve tiempo de seguimiento, que varía entre un mínimo de 12 meses en el caso del patisiran⁹ y un máximo de 30 meses en los de tafamidis, acoramidis y vutrisiran^{7,10,11}. Este periodo podría ser insuficiente para evaluar adecuadamente la efectividad y/o posibles efectos adversos a largo plazo. Respecto al tamaño muestral de los ensayos, puede considerarse adecuado teniendo en cuenta la baja prevalencia de la ATTR. El estudio con menor número de participantes fue el del revusiran (206 personas)⁸, mientras que el del vutrisiran contó con la muestra más amplia (654 personas)¹¹.

Si se comparan los resultados de los ensayos clínicos con la declaración de la ESC sobre la miocardiopatía por amiloidosis, publicada en 2021³, pueden extraerse varias conclusiones. En ese momento, tafamidis se consideraba el tratamiento de referencia para

la ATTR-CA, siendo el único fármaco aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA)¹² específicamente para esta indicación. El resto de los fármacos mencionados en la revisión ya figuraban en dicha guía, pero no se recomendaban como tratamiento definitivo ya que sus ensayos clínicos aún se encontraban en curso. Una excepción era el patisiran, que se proponía para el tratamiento de la ATTRv con polineuropatía, con o sin miocardiopatía.

No obstante, a raíz de los resultados expuestos, se evidencia la necesidad de una nueva guía que actualice el tratamiento de la ATTR, incorporando las nuevas opciones terapéuticas. De hecho, desde la publicación del documento de la ESC³, la FDA¹² ha aprobado el acoramidis (noviembre de 2024) y ha ampliado la indicación del vutrisiran (marzo de 2025) para el tratamiento de la ATTR-CA. Por el contrario, el patisiran persiste sin indicación específica para el manejo de la miocardiopatía, probablemente debido a la ausencia de significación estadística a la hora de demostrar una reducción de la morbilidad⁹. Finalmente, el revusiran no se contempla debido a los problemas de seguridad detectados durante su ensayo clínico, que motivaron su suspensión anticipada⁸.

Por último, la presente revisión no se encuentra exenta de limitaciones. En primer lugar, la búsqueda de información se ha centrado en una única base de datos (Pubmed), por lo que es posible que se hayan omitido estudios relevantes incluidos en otras fuentes. De igual forma, se debe considerar el sesgo de publicación, habitual en este tipo de revisiones, ya que al incluir únicamente estudios publicados, es posible que se hayan quedado fuera aquellos con resultados negativos o no concluyentes que no llegan a difundirse. Por otro lado, como no se ha realizado un metaanálisis, las comparaciones cuantitativas realizadas entre los fármacos carecen de valor estadístico y únicamente

tienen la intención de generar hipótesis para futuras investigaciones. Otra limitación es que los criterios de elegibilidad para la selección de estudios fueron poco restrictivos, lo que puede haber introducido cierta subjetividad durante la elección de los ensayos.

CONCLUSIÓN

- Según la evidencia actual, los fármacos disponibles no mejoran la calidad de vida ni la capacidad funcional en pacientes con ATTR-CA, sino que contribuyen a ralentizar su deterioro progresivo.
- Los tratamientos estudiados muestran datos dispares respecto a la reducción de la mortalidad y morbilidad, siendo el tafamidis el único que reduce ambos de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, es difícil establecer comparaciones entre estudios, ya que se han empleado distintos métodos de medición e intervalos de seguimiento.
- En general, los agentes terapéuticos evaluados muestran un buen perfil de seguridad. La única excepción es el revusiran, cuyo estudio tuvo que ser suspendido, precisamente, por desequilibrios en la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubin J, Maurer MS. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med*. 2020;71:203-219. Available from: <https://www-annualreviews-org.publicaciones.umh.es/content/journals/10.1146/annurev-med-052918-020140>
2. Fontana M. Cardiac amyloidosis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: Mancini D, Dardas TF, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc.; 2023. Available from: https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/cardiac-amyloidosis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=amiloidosis&topicRef=85952&source=see_link#H3333619390
3. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021 Apr 21;42(16):1554-1568. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/16/1554/6212698?login=false#495963107>
4. Fontana M. Cardiac amyloidosis: Treatment and prognosis. In: Rajkumar SV, McKenna WJ, Dardas TF, editors. *UpToDate* [Internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc.; 2023. Available from: https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/cardiac-amyloidosis-treatment-and-prognosis?search=amiloidosis&topicRef=122846&source=see_link#H1099376624
5. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. Available from: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>

6. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: 14898. doi: 10.1136/bmj.l4898. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898>
7. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1805689?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov
8. Judge DP, Kristen AV, Grogan M, Maurer MS, Falk RH, Hanna M, et al. Phase 3 Multicenter Study of Revusiran in Patients with Hereditary Transthyretin-Mediated (hATTR) Amyloidosis with Cardiomyopathy (ENDEAVOUR). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020 Jun;34(3):357-370. doi: 10.1007/s10557-019-06919-4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10557-019-06919-4>
9. Maurer MS, Kale P, Fontana M, Berk JL, Grogan M, Gustafsson F, et al. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2023 Oct 26;389(17):1553-1565. doi: 10.1056/NEJMoa2300757. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2300757?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed
10. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, Fontana M, Garcia-Pavia P, Gibbs S, et al. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2024 Jan 11;390(2):132-142. doi: 10.1056/NEJMoa2305434. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2305434?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%200pubmed

11. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, Witteles RM, Grogan M, Drachman B, et al. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2025 Jan 2;392(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa2409134. Available from: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2409134?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
12. Drugs@FDA [Internet]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US), Center for Drug Evaluation and Research; [2004]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>



TABLAS Y FIGURAS

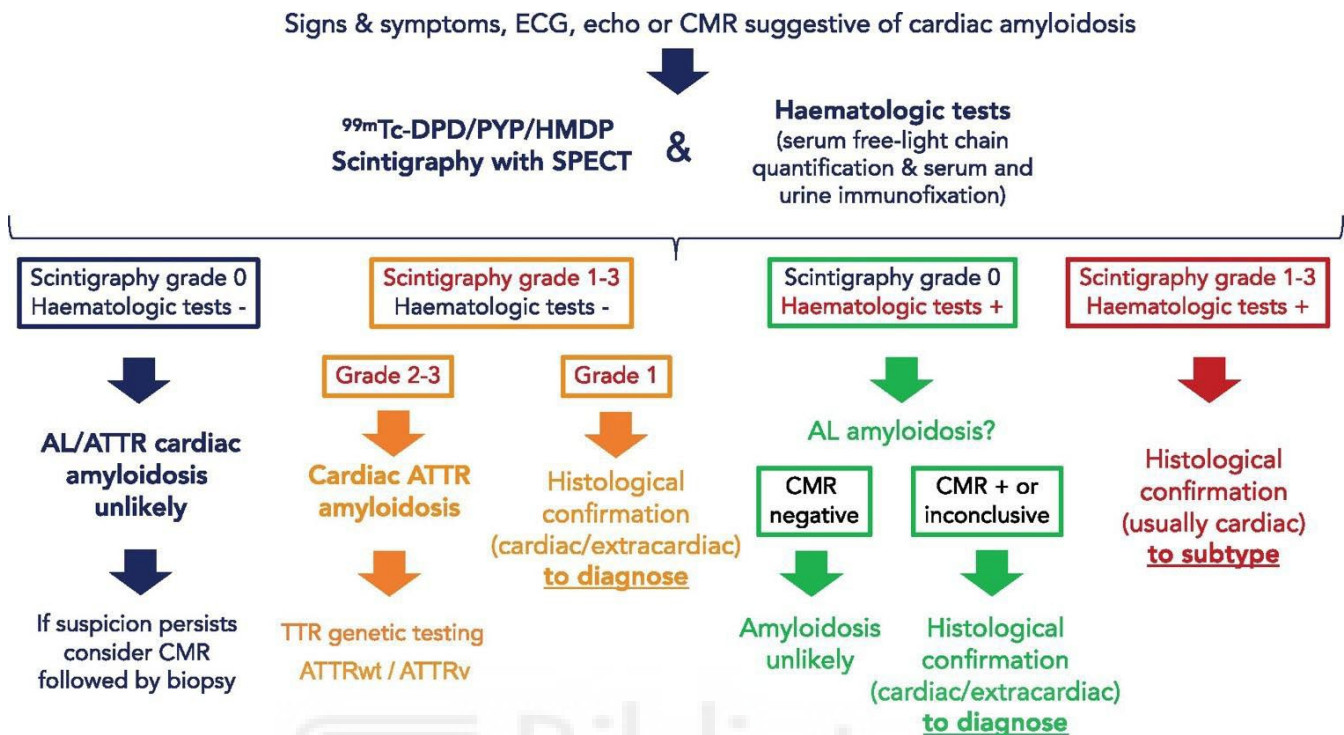


Figura 1: Algoritmo diagnóstico de la CA³

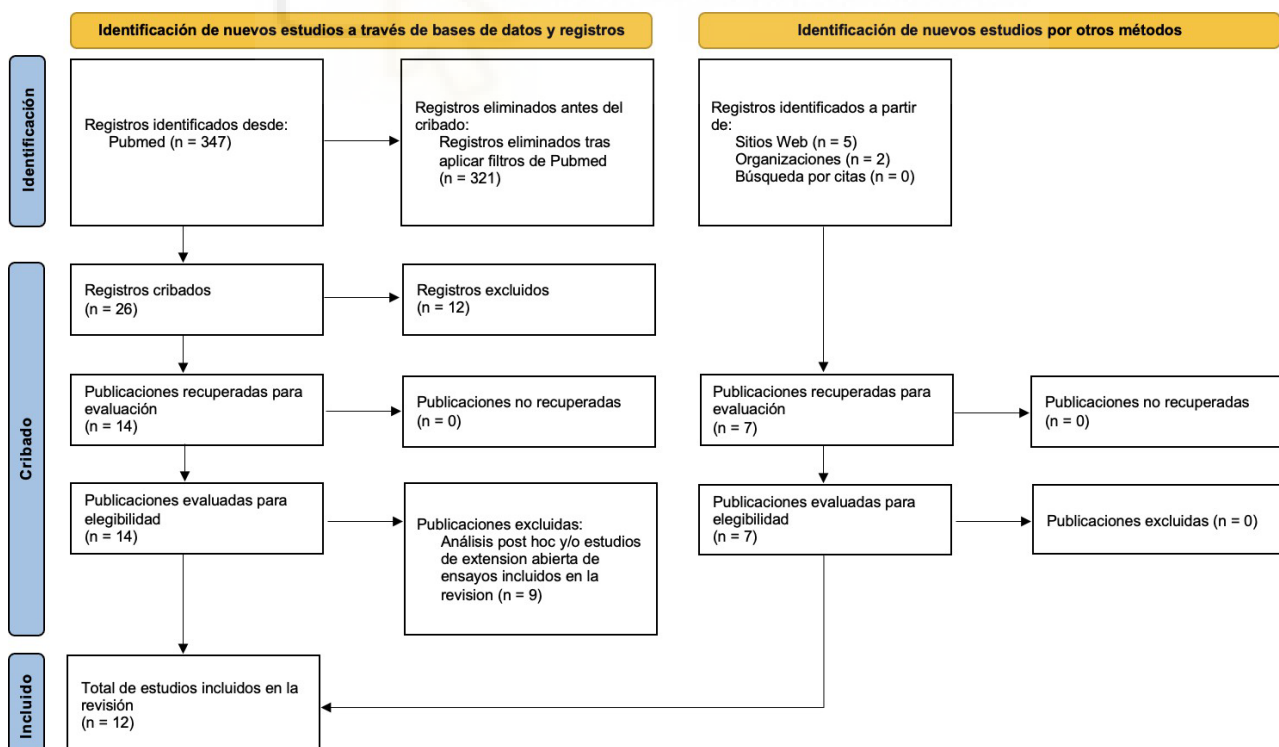
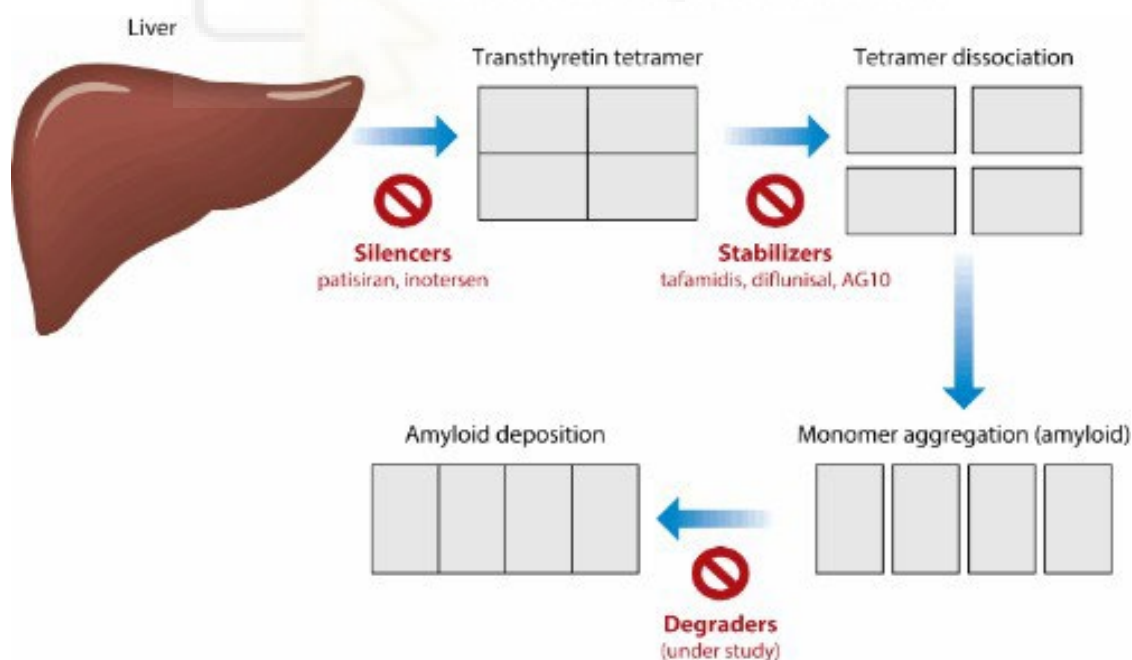


Figura 2: Diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas⁵

	Proceso de aleatorización (sesgo de selección)	Desviaciones de las intervenciones previstas (Sesgo de desempeño)	Datos de resultados faltantes (Sesgo de desgaste)	Medición del resultado (Sesgo de detección)	Selección del resultado reportado (sesgo de notificación)
ATTRibute-CM					
APOLLO-B					
HELIOS-B					
ATTR-ACT					
ENDEAVOUR					

Figura 3: Riesgo de sesgos de los ensayos clínicos



Rubin J, Maurer MS. 2020.
Annu. Rev. Med. 71:203-19

Figura 4: Mecanismo de acción de los fármacos diseñados para el tratamiento de la ATTR-CA¹

	6MWT A LOS 12 MESES	KCCQ-OS A LOS 12 MESES
TAFAMIDIS ⁷	~35 m (estadísticamente significativo)	~8 puntos (estadísticamente significativo)
REVUSIRAN ⁸	ESTUDIO CANCELADO	
PATISIRAN ⁹	14,69 m (IC 95%: 0,69 a 28,60; p = 0,02)	3,7 puntos (IC 95%: 0,2 a 7,2; p = 0,04)
ACORAMIDIS ¹⁰	1,97 m (sin significación estadística)	3,21 puntos (sin significación estadística)
VUTRISIRAN ¹¹	<u>Población general:</u> ~1 m <u>Población monoterapia:</u> ~2 m (ambas sin significación estadística)	<u>Población general:</u> ~3 puntos (estadísticamente significativo) <u>Población monoterapia:</u> ~1,5 puntos (sin significación estadística)

Tabla 1: Resumen de los resultados de capacidad funcional y calidad de vida a los 12 meses. En rojo, aquellos que no alcanzaron significación estadística.

	MORTALIDAD	MORBILIDAD
TAFAMIDIS ⁷	Mortalidad por cualquier causa a los 18 meses: HR = 0,70 (IC 95%: 0,51 a 0,96)	Hospitalización por causa cardiovascular a los 18 meses: RR = 0,68 (IC 95%: 0,56 a 0,81)
REVUSIRAN ⁸	Mortalidad por cualquier causa tras cancelar estudio: HR = 5,4 (IC 95%: 1,2 a 22,8)	Hospitalización por causa cardiovascular tras cancelar estudio: HR = 1,1 (IC 95%: 0,7 a 1,8)
PATISIRAN ⁹	Combinación de muerte por cualquier causa, hospitalización por cualquier causa y visitas urgentes por insuficiencia cardíaca a los 12 meses: HR = 0,88 (IC 95%: 0,58 a 1,34)	
ACORAMIDIS ¹⁰	RMST a los 30 meses: 6,6 (IC 95%: -25,0 a 38,2)	Hospitalización por causa cardiovascular a los 30 meses: 0,496 (IC 95%: 0,355 a 0,695)
VUTRISIRAN ¹¹	Mortalidad por cualquier causa a los 36 meses: <u>Población general:</u> HR = 0,69 (IC 95%: 0,49 a 0,98) <u>Población monoterapia:</u> HR = 0,71 (IC 95%: 0,47 a 1,06)	Eventos cardiovasculares recurrentes a los 36 meses: <u>Población general:</u> RR = 0,73 (IC 95%: 0,61 a 0,88) <u>Población monoterapia:</u> RR = 0,68 (IC 95%: 0,53 a 0,86)

Tabla 2: Resumen de los resultados de mortalidad y morbilidad. En rojo, aquellos que no alcanzaron significación estadística.