

Amiloidosis por transtiretina natural (ATTRwt)

Perspectiva general

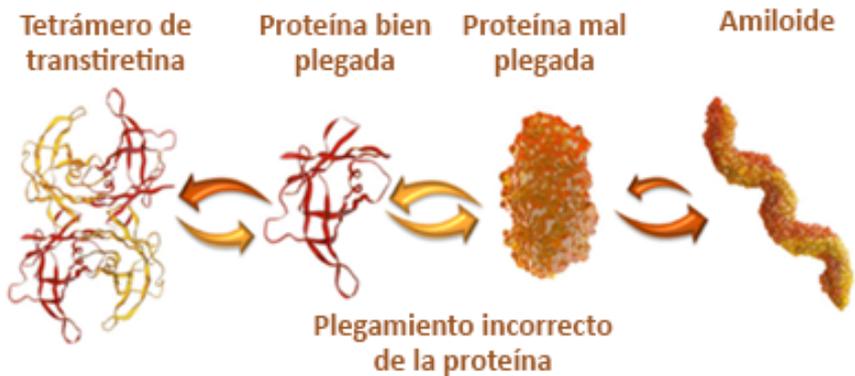


El médico alemán Rudolf Virchow, un destacado anatomopatólogo, descubrió la amiloidosis hace 150 años. A pesar de que la enfermedad está reconocida desde hace muchos años, el tratamiento presenta una disponibilidad amplia desde hace solo 25 años. La amiloidosis es una enfermedad muy compleja y suele ser difícil de diagnosticar para los médicos. Esto explica parcialmente por qué se ha tardado tanto en desarrollar tratamientos eficaces.

INTRODUCCIÓN

La ATTR natural también se denomina ATTRwt. Esta enfermedad aparece con el envejecimiento y no es hereditaria (debe hacerse una prueba genética para elaborar un diagnóstico preciso). La ATTRwt aparece cuando el hígado comienza a liberar una proteína (la proteína transtiretina concretamente) que se pliega mal y forma estructuras fibrilares. Estas estructuras fibrilares se endurecen y depositan en las paredes del corazón, por lo que se engrosan, lo que da lugar a las cardiopatías.

Los depósitos de amiloide de TTR pueden localizarse en otras partes del organismo, por lo que se trata de una forma sistémica de amiloidosis. Aunque la afectación clínica más importante es la del corazón, la ATTRwt también suele dar lugar al síndrome del túnel carpiano bilateral, que puede ser el primer síntoma (cuadro clínico inicial).



Esta enfermedad afecta casi exclusivamente a hombres y se describió por primera vez en personas a partir de los 80 años. Sin embargo, a medida que avanzan las investigaciones, la ATTRwt se ha detectado cada vez más en personas que rondan los 60 años. Esta forma de amiloidosis suele pasar desapercibida, ya que las afecciones cardíacas son habituales en edades avanzadas.

SÍNTOMAS

La miocardiopatía es una afección o enfermedad del miocardio. Los síntomas más frecuentes son la insuficiencia cardíaca congestiva y un ritmo cardíaco irregular, denominado «fibrilación auricular».

Los depósitos de amiloide en el corazón pueden hacer que este no funcione de forma eficaz. Esto puede provocar dificultad para respirar, mareos o edema (inflamación, especialmente en las piernas). Algunos síntomas aparecen incluso con una actividad mínima. El amiloide también puede afectar al sistema de conducción del corazón y dar lugar a la aceleración o desaceleración del ritmo cardíaco normal; es decir, arritmias. Durante la fibrilación auricular, las anomalías del ritmo cardíaco provocan latidos rápidos e irregulares.

En los hombres de edad avanzada, los antecedentes de síndrome del túnel carpiano (especialmente de origen confuso) y las afecciones cardíacas son una señal para que el médico contemple la posibilidad de solicitar pruebas de ATTRwt. Aunque es menos común, la ATTRwt puede producir depósitos de amiloide en los pulmones, la vejiga y los intestinos, normalmente sin síntomas o con síntomas leves. Sin embargo, en algunos casos, la afectación de la vejiga es más grave y puede provocar hematuria (sangre en la orina).

Además, se han observado síntomas de neuropatía periférica en un pequeño número de pacientes, y se ha vinculado la estenosis del conducto vertebral con la ATTRwt. La estenosis del conducto vertebral provoca un estrechamiento del espacio en la columna, por lo que se ejerce presión sobre la médula espinal y los nervios. Los síntomas se deben a la compresión de la raíz nerviosa, lo que provoca dolor, especialmente en la parte posterior de la pierna.

DIAGNÓSTICO

Dado que la ATTRwt, entre otras amiloidosis, puede provocar miocardiopatía en los hombres de edad avanzada, es fundamental

identificar el tipo de amiloide responsable. A las personas con amiloidosis AL (por cadenas ligeras) que presentan síntomas de miocardiopatía, se las trata con quimioterapia, pero este no es el tratamiento adecuado para las personas con ATTRwt o miocardiopatía. Por eso, es necesario realizar pruebas médicas, como análisis de orina o de sangre, para garantizar que el diagnóstico de ATTRwt sea correcto.

En el caso de la ATTRwt, es difícil confirmar el diagnóstico con depósitos de amiloide de tejidos distintos del corazón. Si la ecocardiografía (una ecografía del corazón) muestra signos de posibles complicaciones, en muchos casos es necesaria una biopsia del tejido del corazón para elaborar un diagnóstico preciso. Sin embargo, se están realizando estudios sobre nuevas pruebas de detección por imagen para la ATTRwt y es posible que en el futuro deje de ser necesario realizar biopsias.

Si se obtiene una pieza del tejido del corazón, dicha pieza se manda al laboratorio para su tinción con rojo Congo. A continuación, el laboratorio tiñe la pieza y, si se pone de color verde manzana al microscopio de luz polarizada, se confirma la amiloidosis. Además, utiliza la pieza de biopsia para analizar la secuencia de proteínas e identificar el tipo de proteína que está afectada. Si este análisis indica que la proteína afectada es la TTR, se envía una muestra de sangre a un laboratorio, donde un equipo experto realiza una secuenciación genética para examinar las cadenas de ADN.

Si la secuenciación genética de la TTR no revela mutaciones identificables, el diagnóstico resultante es de ATTRwt. Es necesario seguir un proceso y que el médico solicite pruebas hasta que se elabore un diagnóstico preciso.

Las pruebas cardíacas que se recogen a continuación pueden ayudar a detectar y controlar la sobrecarga o el daño en el corazón, además de evaluar la respuesta al tratamiento.

Los análisis de sangre que detectan el estrés y la sobrecarga del corazón son útiles para muchas enfermedades cardíacas, incluida la ATTRwt. Entre los biomarcadores cardíacos más utilizados están la troponina T o I y también el NT-proBNP (péptido natriurético tipo B N-terminal) o el BNP (péptido natriurético tipo B). Los laboratorios utilizan uno u otro.

La ecocardiografía (también denominada «eco») es una ecografía del corazón. El médico puede observar el tamaño y la forma del corazón y si se relaja con normalidad entre latidos. El amiloide no se ve directamente, pero hace que el corazón sea más grande y esté más rígido de lo normal.

También han resultado ser útiles otras pruebas de diagnóstico por imagen del corazón. Una de ellas es la RM (resonancia magnética), que en este contexto también se conoce como RMC (resonancia magnética cardíaca). La gammagrafía con pirofosfato, una prueba diagnóstica de medicina nuclear, se utiliza para evaluar si existe algún tipo inusual de anomalía en el funcionamiento del miocardio («miocardiopatía»). Los datos actuales indican que este tipo de gammagrafía puede resultar útil para distinguir diferentes tipos de cardiopatías por amiloide. Muchos expertos coinciden en que la ATTRwt está infradiagnosticada.

TRATAMIENTO

Aunque no existe una cura, se están realizando muchos ensayos clínicos sobre posibles tratamientos futuros. La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) ha aprobado la indicación de Vyndamax (tafamadis) para la ATTRwt. Por otro lado, Onpattro (patisiran) y Attruby (acoramidis) cuentan con aprobación para el tratamiento de la ATTR con afectación cardíaca. Además, ha habido avances en la investigación sobre el «silenciamiento» de la expresión génica mediante la adición de ARN monocatenario. Esto se denomina iARN (o interferencia por el ARN). Se están desarrollando nuevos medicamentos con iARN dirigidos a la TTR.

Por lo general, se pueden recetar diuréticos para aumentar la micción en casos de afección cardíaca, pues estos ayudan a reducir la retención de líquidos. Como ocurre en todas las amiloidosis, el uso de diuréticos para la afectación cardíaca debe controlarlo atentamente un médico.

Tratamiento y desarrollo de tratamientos adicionales para la ATTRwt y ATTRv cardíaca

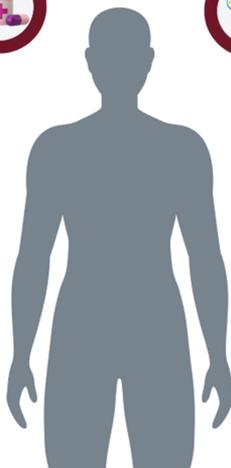
Aprobados por la FDA



Estabilizadores de la TTR
Vyndamax (tafamidis)
Attruby (acoramidis)

Interferencia por el ARN (iARN)
Onpattro (patisiran)

Diuréticos



En fase de desarrollo/ ensayo clínico



Interferencia por el ARN (iARN)

Amvuttra (vutrisirán)
Onpattro (patisiran)

Reductor de TTR

Amvuttra (vutrisirán)
Wainua (eplontersén)

Modificación del genoma
CRISPR

Anticuerpos antiamiloides
ALX-ALXN 2220
NW6019
PRX004
AT-02

PREGUNTAS FRECUENTES

¿Qué significa TTR?

Dado que las amiloidosis sistémicas se identifican con una A mayúscula (de amiloidosis) seguida de la abreviatura de la proteína fibrilar (TTR hace referencia a la transtiretina), la sigla ATTR se utiliza para designar la amiloidosis por transtiretina.

Cabe señalar que la ATTRwt y la ATTRv son dos enfermedades distintas. Mientras que la ATTRwt no es hereditaria, la ATTRv sí lo es. No obstante, en ambos casos está implicada la TTR, abreviatura de «transtiretina».

La transtiretina, antes denominada prealbúmina, se define en las publicaciones médicas como una proteína normal que circula en la sangre. En pocas palabras, la transtiretina ayuda a transportar la hormona tiroidea y la vitamina A (retinol) por el organismo. De hecho, el propio término «transtiretina» implica el transporte de tiroxina y retinol.

¿Cuál es la diferencia entre la ATTRv y la ATTRwt?

La transtiretina (TTR) es una proteína de la sangre compuesta por subunidades que pueden dar lugar a dos formas de amiloidosis sistémica: la amiloidosis por TTR hereditaria y por TTR natural.

ATTRv (amiloidosis por TTR mutada): es la forma hereditaria y se la conoce como la forma «mutada» de las amiloidosis por TTR, pues la proteína está mal plegada por mutaciones en el código genético heredado del paciente.

ATTRwt (amiloidosis por TTR natural): es la forma no hereditaria y se la denomina frecuentemente «amiloidosis por TTR natural», pues no deriva de mutaciones genéticas. La ATTRwt consiste en la acumulación de proteínas amiloides mal plegadas que se distribuyen por los órganos y tienen su origen en la transtiretina natural.

La función habitual de ambas subunidades de TTR es transportar la hormona tiroidea y la vitamina A (retinol) por el torrente circulatorio.

¿Cuál es la frecuencia de la ATTRwt?

Aunque los datos estadísticos médicos no son unánimes, se cree que tiene ATTRwt alrededor del 80 % de los hombres mayores de 80 años. Sin embargo, se cree que solo presenta síntomas el 25 % de las personas de este grupo de edad.

Algunos expertos médicos piensan que esta enfermedad está infradiagnosticada y que no es tan poco frecuente como indican los datos estadísticos. Estas son algunas de las razones que respaldan esta teoría:

- Las afecciones cardíacas son frecuentes en las personas de edad avanzada. Para diagnosticar al paciente con precisión, pueden ser necesarias distintas pruebas cardíacas. Estas pruebas no siempre se realizan, especialmente cuando existen dificultades económicas o falta de cobertura por parte del seguro.
- Dado que la ATTRwt se considera poco frecuente, no forma parte del diagnóstico diferencial, incluso cuando se realizan pruebas cardíacas más específicas.
- En pacientes de edad avanzada, puede haber preocupación por el riesgo de complicaciones asociadas a la biopsia cardíaca. Si no se realiza la biopsia, el diagnóstico puede quedar incompleto.

Es necesario aumentar la sensibilización sobre esta enfermedad, tanto en la comunidad médica como en la población en general.

¿Cuáles son los síntomas de la afectación cardíaca en la ATTRwt?

En presencia de ATTRwt, cuando los depósitos de amiloide provocan una miocardiopatía, puede producirse un endurecimiento del corazón.

Algunos pacientes pueden experimentar estos síntomas:

- Náuseas
- Pérdida de peso
- Insomnio
- Astenia pronunciada
- Mareos

- Dificultad para respirar
- Inflamación de las piernas (edema)
- Palpitaciones y ritmo cardíaco anómalo (fibrilación auricular)
- Dolor torácico

Los síntomas más frecuentes son la insuficiencia cardíaca congestiva y la fibrilación auricular. El término «arritmia» hace referencia a cambios en los impulsos eléctricos normales que hacen que el corazón lata. Como consecuencia, el corazón puede latir demasiado rápido, demasiado lento o de forma irregular. La fibrilación auricular (o FA) es uno de los muchos tipos de arritmia. Durante la FA, las dos pequeñas cavidades superiores del corazón provocan un ritmo cardíaco anómalo, generalmente latidos rápidos e irregulares. Esto puede dar lugar a un aumento del daño cardíaco, un accidente cerebrovascular o una insuficiencia cardíaca.

¿Cómo se diagnostica el TIPO de amiloidosis?

Cuando se confirma un diagnóstico de amiloidosis mediante alguna prueba analítica, lo siguiente es identificar el tipo de proteína amiloide. Los tratamientos pueden variar y deben adaptarse al paciente y al tipo exacto de amiloidosis que tenga.

Para la caracterización, pueden utilizarse distintas técnicas de laboratorio.

Tras determinar el tipo de amiloidosis con técnicas analíticas, deben realizarse pruebas de ADN para diferenciar la ATTRwt de la ATTR hereditaria. El tratamiento de estas dos enfermedades no es el mismo, por lo que es importante asegurarse y tener un diagnóstico correcto.

¿Qué pruebas cardíacas resultan útiles para el diagnóstico y control de la ATTRwt?

Si se cree que puede haber afectación cardíaca, los análisis de sangre de detección de biomarcadores pueden ayudar a identificar signos de

sobrecarga cardíaca o alteraciones hemáticas. Los resultados de estos análisis se pueden usar como «marcadores» (o «biomarcadores») para determinar el alcance del daño y, más tarde, para controlar de forma rutinaria cualquier problema futuro.

Los resultados de estos análisis de biomarcadores pueden verse alterados por cambios en la función renal, ciertos medicamentos u otras causas. Deben interpretarse en el contexto de otras pruebas de la función cardíaca, como una ecocardiografía o una resonancia magnética cardíaca.

La ecocardiografía (también denominada «eco») es una ecografía del corazón. El médico puede observar el tamaño y la forma del corazón y si se relaja con normalidad entre latidos. El amiloide no se ve directamente, pero hace que el corazón sea más grande y esté más rígido de lo normal.

También han resultado ser útiles otras pruebas de diagnóstico por imagen del corazón. Una de ellas es la RM (resonancia magnética), que en este contexto también se conoce como RMC (resonancia magnética cardíaca). La RMC con gadolinio, un medio de contraste que se administra por vía intravenosa en el momento de la exploración, ayuda a detectar depósitos de amiloide en el corazón.

La gammagrafía con pirofosfato, una prueba diagnóstica de medicina nuclear, se utiliza para evaluar si existe algún tipo inusual de anomalía en el funcionamiento del miocardio («miocardiopatía»). Se administra una inyección intravenosa de pirofosfato mientras el paciente está en reposo. Aproximadamente una hora más tarde, se obtienen imágenes mientras permanece tumbado bajo una cámara. La obtención de imágenes dura unos 15 minutos. Las imágenes se guardan en un equipo informático para su análisis. Los datos actuales indican que este tipo de gammagrafía puede resultar útil para distinguir diferentes tipos de cardiopatías por amiloide.

¿Cuál es la diferencia entre el ADN y el ARN?

Básicamente, nuestro ADN almacena y transfiere información genética. Un gen le dice a una célula cómo producir una proteína específica.

Las proteínas se forman dentro de las células y es el ADN el que contiene la «receta» para producir proteínas. El ADN y el ARN trabajan en conjunto y ambos contienen la información genética necesaria para la formación de las proteínas que necesita nuestro organismo. Sin embargo, llevan a cabo diferentes funciones.

El ARN ayuda a trasladar el «código» del ADN de su lugar de almacenamiento al sitio donde puede utilizarse. El ARN se convierte (o «traduce») en una secuencia de aminoácidos que forma una proteína.

En términos biológicos básicos: transcripción = ADN → traducción del ARN = ARN → proteína

La acumulación de proteínas en el interior de las células es fundamental para la salud y el funcionamiento del organismo, ya que actúan de distintas formas e intervienen en casi todos los procesos celulares, tanto internos como en la interacción con el exterior.

¿De qué modo ayudan las nuevas investigaciones sobre iARN en la amiloidosis por TTR?

iARN es la abreviatura de «interferencia por el ARN». Al introducir «ARN interferente» en las células que producen TTR anómala, se detiene la traducción del ARN a proteína. De este modo, se reduce drásticamente la producción de TTR anómala que genera el amiloide. La tecnología de interferencia por el ARN está en desarrollo y ofrece resultados prometedores. En la actualidad, se está estudiando si puede cambiar el curso de la enfermedad para los pacientes con amiloidosis por TTR.

¿A qué especialista se debe acudir?

Es muy recomendable que se consulte con un especialista en el campo de la amiloidosis. La sección con recursos para pacientes del sitio web de la Amyloidosis Foundation contiene una lista de centros de tratamiento de la amiloidosis. Cuando se confirma el diagnóstico, puede fijarse el tratamiento para un caso concreto. En función de los síntomas que presente, se tendrá que acudir al hematólogo (sangre), oncólogo (cáncer), neurólogo (nervios), cardiólogo (corazón), nefrólogo (riñones), gastroenterólogo (aparato digestivo), internista o médico de familia. Estos médicos deben coordinarse con el especialista en amiloidosis para elaborar el mejor protocolo terapéutico.

¿Hay alguna dieta especial que pueda seguir?

Siempre es recomendable seguir una dieta equilibrada, nutritiva y saludable para el corazón. A pesar de que el amiloide es el producto de una proteína anómala, la aparición de la enfermedad no está relacionada con la cantidad de proteína que se consume en la dieta. Hable con su médico sobre cualquier cambio en la dieta y coménteles si está tomando alguna vitamina o suplemento. Usted forma parte del equipo que debe mantener la comunicación sobre su salud.

NOTAS:

**Para encontrar una clínica especializada en
amiloidosis, puede visitar la sección de
recursos de nuestro sitio web:**



www.amyloidosis.org



**Póngase en contacto
con nosotros:**
248-922-9610
info@amyloidosis.org

7151 N. Main Street, 2
48346, Clarkston,
Míchigan (EE. UU.)



www.amyloidosis.org

Edición de 2024