

Cartas científicas

Seguridad y eficacia de diflunisal en la amiloidosis cardíaca por transtirretina



Safety and efficacy of diflunisal in transthyretin cardiac amyloidosis

Sr. Editor:

La amiloidosis cardíaca por transtirretina (ATTR-CA) es una miocardiopatía infiltrativa grave causada por el depósito de transtirretina en forma de fibras amiloides. Puede tener un origen genético (ATTRv) o ser adquirida (ATTRwt)¹.

El tafamidis es un estabilizador de transtirretina que ha demostrado aumentar la supervivencia y disminuir las hospitalizaciones por ATTR-CA. El diflunisal es un antiinflamatorio no esteroideo que estabiliza la transtirretina *in vitro* y que ha demostrado retrasar la afección neurológica en la ATTRv². Aunque la información acerca de su efectividad en el ámbito de la cardiología es limitada y se basa en estudios de tamaño reducido, se ha utilizado en pacientes con ATTR-CA en ausencia de otras alternativas terapéuticas³⁻⁵. Al ser un tratamiento antiinflamatorio crónico, existe preocupación acerca de sus posibles efectos secundarios en pacientes con ATTR-CA que suelen presentar insuficiencia cardíaca, cierto grado de insuficiencia renal y uso frecuente de anticoagulantes.

El objetivo fue evaluar la tolerabilidad, la seguridad y la eficacia del tratamiento con diflunisal en ATTR-CA.

Se realizó un análisis retrospectivo y longitudinal de los pacientes con ATTR-CA tratados con diflunisal en un centro español desde junio de 2018 hasta marzo de 2023. Se evaluó la tolerancia, la evolución electrocardiográfica y ecocardiográfica, así como la incidencia de eventos adversos. Los parámetros de seguridad incluyeron: empeoramiento de la función renal (aumento de creatinina > 0,3 mg/dl), hemorragias relevantes, e intolerancia digestiva que requiriera la suspensión del fármaco.

Se administró diflunisal 250 mg/12 h a 30 pacientes (28 varones; edad media 77,5 ± 10 años). De estos, 2 eran pacientes con ATTRv (Val50Met y Ala65Thr) y 28 padecían ATTRwt. Asimismo, 13 (43%) presentaban síndrome del túnel carpiano, 11 (36,7%) rotura del tendón bicipital y 5 (16,7%) estenosis de canal lumbar. La mayoría se encontraba en una fase temprana de la enfermedad (86,2% en estadio I del *National Amyloid Center*). Al inicio del tratamiento, 13 pacientes (43,3%) estaban en clase I de la *New York Heart Association* (NYHA), 16 (53,3%) en NYHA II y 1 (3,3%) en NYHA III. Además, 11 pacientes (36,7%) tenían fibrilación auricular y 5 (16,7%) portaban marcapasos.

A 22 pacientes (73%) se les administró un inhibidor de la bomba de protones y 11 (36,6%) recibían tratamiento anticoagulante (3 con acenocumarol y 8 con anticoagulantes de acción directa). Solo 1 paciente recibía patisiran por polineuropatía. Un total de 20 pacientes (66,7%) recibían tratamiento diurético, la mayoría con dosis bajas de furosemida: mediana de 30 [intervalo intercuartílico, 10-40] mg.

La mediana de seguimiento fue de 260 [intervalo intercuartílico, 123-483] días. Se suspendió el tratamiento a 7 pacientes (23,3%) por eventos adversos y a 4 (13,3%) para participar en ensayos

clínicos. En 1 paciente se suspendió por futilidad. Se produjeron 4 episodios de hemorragia, 3 no vitales (epistaxis, gingivorragia y hematoma espontáneo del brazo) y 1 con hematomas subdurales múltiples tras experimentar varias caídas. En 8 casos (26,7%) se observó un deterioro significativo de la función renal, pero solo se suspendió el tratamiento por criterio médico en 2 pacientes. En 1 paciente se suspendió por parestesias. No se comunicaron muertes durante el seguimiento, y solo 1 paciente ingresó por insuficiencia cardíaca tras 97 días de tratamiento.

Se analizó la evolución de los biomarcadores (n = 28) tras una mediana de tratamiento de 260 [intervalo intercuartílico, 128-529] días, y se observó un leve aumento de los valores de creatinina (0,92 ± 0,16 frente a 1,08 ± 0,27 mg/dl; p < 0,01); de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (tipo B) (NT-proBNP) 925 [281-1.686] pg/ml frente a 1.692,5 [580,5-2.438,5] pg/ml; p < 0,01- y de la hemoglobina (14,9 ± 1,2 frente a 15,3 ± 1,3 g/dl; p = 0,02), así como un descenso en las cifras de plaquetas (189 [157-235] × 10³/μl frente a 173 [136-215] × 10³/μl; p = 0,01). No se observaron cambios en los parámetros electrocardiográficos (n = 26; mediana de seguimiento, 324 días) ni en los ecocardiográficos (n = 14; mediana de seguimiento, 453 días) (tabla 1).

Se comparó la evolución de los pacientes tratados con la de todos los que presentaban ATTR-CA que no recibieron ningún tratamiento específico (ni se incluyeron en ensayos clínicos) y que en nuestro centro habrían sido elegibles para recibir diflunisal (tasa de filtrado glomerular [TFG] ≥ 45 ml/min) en el mismo periodo (n = 87). También se comparó con un segundo grupo control emparejado uno a uno por la TFG (≥ 45 ml/min), NT-proBNP (> 3.000 frente a ≤ 3.000 pg/ml) y subtipo de amiloidosis (ATTRwt frente a ATTRv) (tabla 1). El análisis de supervivencia mostró una menor mortalidad en los pacientes que recibieron diflunisal con respecto a los del grupo control total y una tendencia a menor mortalidad con respecto al grupo control emparejado (figura 1). Debido al tamaño limitado de la muestra, no fue posible incorporar la edad como variable de emparejamiento.

En este estudio se describe nuestra experiencia con diflunisal en pacientes con ATTR-CA. Pese a contar con menor evidencia acerca de su eficacia y tener un perfil de seguridad inferior al de tafamidis, el tratamiento con diflunisal es una opción significativamente más económica. Su uso puede ser razonable en situaciones de ausencia de accesibilidad a tafamidis por motivos económicos o en pacientes que no puedan recibirlo por otros motivos, como en el caso de fenotipos subclínicos o en pacientes con alta sospecha de ATTR-CA pero sin un diagnóstico definitivo. Hasta la fecha, el trabajo con mayor número de pacientes con ATTR-CA tratados con diflunisal incluyó a 35 pacientes⁶. En él, la mediana de seguimiento fue de 3,2 años y en 14 pacientes (40%) se interrumpió debido a los efectos secundarios, la mayoría (57%) por empeoramiento de la función renal. Los resultados obtenidos están en consonancia y confirman que es necesario llevar a cabo una selección cuidadosa de los candidatos y un seguimiento estrecho de la función renal. En este estudio se documenta una menor incidencia de hemorragia (solo 1 caso) que podría deberse a que la edad de nuestros pacientes era mayor y el 36% recibía tratamiento anticoagulante. Asimismo, no se observaron cambios significativos en los parámetros ecocardiográficos y se confirmó una menor mortalidad que en los pacientes no tratados.

Tabla 1

Características basales y seguimiento de los pacientes tratados con diflunisal y de los que no reciben un tratamiento específico

Variables	Diflunisal (n = 30)	Grupo control 1 ^a (n = 87)	p ^b	Grupo control 2 ^c (n = 30)	p ^d
Varones (%)	28 (93,33)	62 (71,26)	0,01	20 (66,67)	0,01
Edad (años)	78 (73-83)	82 (77-86)	< 0,01	82 (78-86)	0,02
ATTRv	2 (6,67%)	14 (16,09%)	0,19	2 (6,67%)	1,00
Tiempo de seguimiento (días)	260 [123-483]	527 [183-1.289]	0,01	487 [210-1.321]	0,04
NT-proBNP (pg/ml)	848 [281-1.279]	1.630 [388-4.145]	0,01	615 [251-2.693]	0,90
TFG (ml/min)	74 [67-84]	73 [60-88]	0,97	76 [59-89]	0,83
Electrocardiograma basal					
FA (%)	6 (20)	29 (33,33)	0,17	13 (43,33)	0,05
Bajos voltajes (%)	4 (14,81)	13 (17,57)	0,74	4 (15,38)	0,95
Bloqueo de rama (%)	5 (18,52)	21 (28,38)	0,32	7 (26,92)	0,47
Seudo-IAM (%)	11 (50)	23 (31,51)	0,11	6 (24)	0,06
PR (ms)	203,57 ± 41,41	186,43 ± 38,17	0,08	182,56 ± 38,01	0,12
QRS (ms)	102 [90-138]	102 [90-137]	0,9	96 [90-136]	0,61
QTc (ms)	453,12 ± 33,34	485,79 ± 40,37	< 0,01	486,2 ± 45,82	< 0,01
Ecocardiograma basal					
FEVI (%)	60,1 [50,4-64,0]	59 [50-66]	0,8	58,5 [42-65]	0,28
VTDVI (ml)	96 [70,25-122,70]	71,5 [58,5-96,0]	0,01	68 [54-89]	0,01
SIV (mm)	18 [16-19]	17 [15-20]	0,70	17 [14-20]	0,39
Diámetro AI (mm)	41,82 ± 7,02	44,21 ± 6,89	0,12	43,52 ± 6,79	0,36
Onda E (cm/s)	78,31 ± 23,56	82,3 ± 20,36	0,39	79,16 ± 19,29	0,88
E/e' lateral	12,15 [8,2-17,4]	13,51 [9,7-17,0]	0,4	13 [9,7-17,0]	0,75
SLG (%)	15,61 ± 4,58	14,07 ± 4,54	0,17	14,09 ± 4,36	0,28
Variación de la NT-proBNP y de los parámetros ecocardiográficos durante el seguimiento					
Δ NT-proBNP (pg/ml)	382 [-12-1.050]	598 [11-4.068]	0,1	357 [22-4.270]	0,38
Δ FEVI (%)	-2,65 ± 10,92	1,52 ± 18,44	0,45	1,80 ± 21,61	0,51
Δ VTDVI (ml)	-5,98 ± 41,88	-11,97 ± 42,65	0,67	-14 ± 50,94	0,68
Δ SIV (mm)	0,09 ± 2,60	-0,47 ± 4,64	0,67	-0,70 ± 5,89	0,65
Δ diámetro AI (mm)	-1 [-2-3]	0 [-8-3,5]	0,56	0 [-8-4]	0,52
Δ onda E (cm/s)	4,35 [-3,6-16,7]	2 [-10,8-11,3]	0,4	2 [-8-6,8]	0,83
Δ E/e' lateral	1,69 ± 4,23	1,96 ± 7,84	0,91	-0,53 ± 5,62	0,27
Δ SLG (%)	-0,96 ± 5,3	-2,47 ± 8,36	0,64	1,13 ± 10,84	0,63
Eventos clínicos					
Muerte	-	37 (42,52%)	< 0,01	11 (36,67%)	< 0,01
Muerte cardiovascular	-	14 (16,09%)	< 0,01	4 (13,33%)	< 0,01
Ingreso por IC	1 (3,33%)	24 (28,92%)	< 0,01	5 (17,24%)	0,07
Implante de marcapasos	-	10 (12,05%)	0,05	3 (10,71%)	0,07
Desarrollo de FA	2 (10,53%)	9 (20,53%)	0,34	2 (10,53%)	1,00

AI: aurícula izquierda; ATTR-CA: amiloidosis cardiaca por transtirretina; ATTRv: ATTR hereditaria; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (tipo B); seudo-IAM: patrón de seudoinfarto; SIV: septo interventricular; SLG: *strain longitudinal global*; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; TFG: tasa de filtrado glomerular; VTDVI: volumen telediastólico ventricular izquierdo.

Los datos expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Grupo control 1: pacientes con ATTR-CA y TFG ≥ 45 ml/min sin tratamiento específico.

^b Diflunisal frente a grupo control 1.

^c Grupo control 2: pacientes con ATTR-CA sin tratamiento específico emparejados con el grupo de diflunisal según TFG, NT-proBNP y subtipo de amiloidosis.

^d Diflunisal frente a grupo control 2.

Estos resultados deben interpretarse con precaución, ya que los estudios comparativos no aleatorizados presentan inevitables sesgos de selección.

En conclusión, en esta cohorte, diflunisal demostró una tolerancia moderada con una tasa de suspensión del 23% por eventos adversos. Los más comunes fueron empeoramiento de la función renal, epigastralgia y hemorragia menor. La mayoría fue

de carácter leve y aparecieron durante los primeros meses de tratamiento. Aunque el número de pacientes analizado es pequeño, no se observaron cambios significativos en los parámetros electrocardiográficos o ecocardiográficos. Por el contrario, el tratamiento con diflunisal se asoció a una menor mortalidad con respecto a los pacientes que no recibieron tratamiento específico.

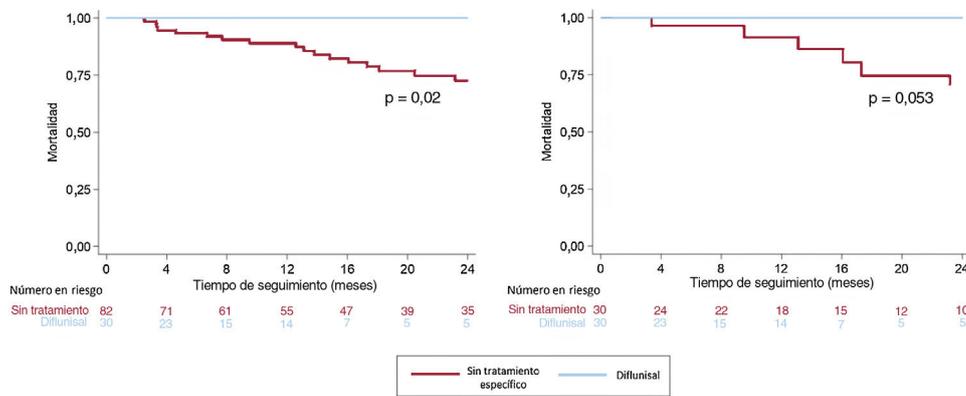


Figura 1. Supervivencia en pacientes con amiloidosis cardiaca por transtirretina en función del tratamiento. Tiempo hasta la muerte en pacientes con amiloidosis cardiaca por transtirretina tratados con diflunisal en comparación con un grupo control de pacientes con tasa de filtrado glomerular ≥ 45 ml (izquierda) y con un grupo control emparejado por tasa de filtrado glomerular, fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (tipo B) y subtipo de amiloidosis (derecha).

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha contado con financiación del ISCIII (Instituto de Salud Carlos III) mediante los proyectos «PI18/0765 & PI20/01379» (Co-funded by European Regional Development Fund/European Social Fund «A way to make Europe»/«Investing in your future»). El CNIC (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares) recibe financiación del ISCIII, el Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Pro-CNIC, y es un centro Severo Ochoa (CEX2020-001041-S).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio recibió la aprobación del Comité de ética del Hospital Puerta de Hierro, que permitió el uso retrospectivo de los datos de los participantes para la realización del estudio. No se han tenido en cuenta las directrices SAGER (*Sex and Gender Equity in Research*) para las variables de sexo y género.

DECLARACION SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se han usado herramientas de inteligencia artificial en el desarrollo de este trabajo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

B. Peiró-Aventín, E. Cabrera-Romero, N. Mora-Ayestarán, F. Domínguez y E. González-López recogieron los datos; B. Peiró-Aventín redactó la primera versión; E. González-López obtuvo financiación, y P. García-Pavía supervisó el estudio, realizó una revisión del trabajo y obtuvo financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

F. Domínguez ha recibido honorarios de Pfizer por ponencias y actividad de asesoría y de Alnylam por ponencias. E. González-López ha participado como ponente en actividades organizadas por Pfizer, Alnylam y Eidos, y ha recibido honorarios de Pfizer, Proclara, Novo Nordisk y Akcea por consultoría. P. García-Pavía ha recibido honorarios como ponente de Alnylam Pharmaceuticals, AstraZeneca, Bridgebio, Intellia, Ionis Pharmaceuticals, NovoNordisk y Pfizer; así como honorarios por consultoría de Alexion, Alnylam Pharmaceuticals, AstraZeneca, ATTRalus, Bridgebio, General Electric, Intellia, Neurimmune, NovoNordisk y Pfizer. Todos los autores

declaran que su institución ha recibido financiación para investigación/actividades educativas de Alnylam Pharmaceuticals, AstraZeneca, Bridgebio, Intellia, NovoNordisk y Pfizer. P. García-Pavía es editor asociado de *Revista Española de Cardiología*; para garantizar la gestión imparcial del manuscrito, se ha seguido el procedimiento editorial establecido en la revista.

Belén Peiró-Aventín^{ab}, Eva Cabrera-Romero^{a,b}, Nerea Mora-Ayestarán^{a,b}, Fernando Domínguez^{a,b,c}, Esther González-López^{a,b,c} y Pablo García-Pavía^{a,b,c,*}

^aUnidad de Insuficiencia Cardíaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana (IDIPHISA), Madrid, España

^bCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

^cCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: pablogpavia@yahoo.es (P. García-Pavía).
✉ @dr_pavia (P. García-Pavía).

On-line el 2 de diciembre de 2023

BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez Rubio J, Manovel Sánchez AJ, González-Costello J, et al. AC-TTRv-Spain Investigator Group. Characterization of hereditary transthyretin cardiac amyloidosis in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75:488-495.
- Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:2658-2667.
- Wixner J, Westermarck P, Ihse E, Pilebro B, Lundgren HE, Anan I. The Swedish open-label diflunisal trial (DFNS01) on hereditary transthyretin amyloidosis and the impact of amyloid fibril composition. *Amyloid.* 2019;26(sup1):39-40.
- Ikram A, Donnelly JP, Sperry BW, Samaras C, Valent J, Hanna M. Diflunisal tolerability in transthyretin cardiac amyloidosis: a single center's experience. *Amyloid.* 2018;25:197-202.
- Castaño A, Helmke S, Alvarez J, Delisle S, Maurer MS. Diflunisal for ATTR cardiac amyloidosis. *Congest Heart Fail.* 2012;18:315-319.
- Siddiqi OK, Mints YY, Berk JL, et al. Diflunisal treatment is associated with improved survival for patients with early stage wild-type transthyretin (ATTR) amyloid cardiomyopathy: the Boston University Amyloidosis Center experience. *Amyloid.* 2022;29:71-78.

<https://doi.org/10.1016/j.recresp.2023.10.009>

0300-8932/© 2023 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).