



## 15. EFICACIA Y SEGURIDAD DE DIFLUNISAL EN EL TRATAMIENTO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRRETINA

Belén Peiró Aventín<sup>1</sup>, Nerea Mora Ayestarán<sup>1</sup>, Eva Cabrera Romero<sup>1</sup>, Fernando de Frutos Seminario<sup>2</sup>, Ana Briceño Hinojo<sup>1</sup>, Esther González López<sup>1</sup>, Fernando Domínguez Rodríguez<sup>1</sup>, Marta Cobo Marcos<sup>1</sup>, Juan Carlos López-Azor García<sup>1</sup>, Manuel Gómez Bueno<sup>1</sup>, Javier Segovia<sup>1</sup> y Pablo García-Pavía<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid), España y <sup>2</sup>Hospital Universitario de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España.

### Resumen

**Introducción y objetivos:** El diflunisal es un antiinflamatorio no esteroideo que se utiliza *off-label* en el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtirretina (ATTR-CA) ya que ha demostrado estabilizar la transtirretina *in vitro* y retrasar la afectación neurológica en la ATTR hereditaria. El objetivo fue evaluar la tolerabilidad, seguridad y eficacia de su uso en ATTR-CA.

**Métodos:** Estudio retrospectivo longitudinal de pacientes con ATTR-CA a los que se inició diflunisal en un centro español entre junio/2018 y marzo/2023. Se evaluaron características basales, tolerancia al fármaco e incidencia de eventos en el seguimiento.

**Resultados:** Se administró diflunisal (250 mg/12 h) a 30 pacientes, 93% varones, edad  $77,5 \pm 10$  años, 83,3% en estadio NAC I, 28 ATTRwt y 2 ATTRv (Val50Met y Ala65Thr). La duración mediana del tratamiento fue 260 días (rango 4-1378 días). Se administró un inhibidor de la bomba de protones en el 73% y 36,6% estaban anticoagulados. Un paciente recibía patisirán por afectación neurológica. En 7 pacientes (23,3%) se suspendió el tratamiento por efectos adversos (2 por epigastralgia, 2 empeoramiento de función renal, 2 por sangrado no vital [gingivorragia tras inicio de ACOD y epistaxis] y uno por parestesias) tras un uso medio de 112 días (rango 4-196). Otros 4 lo suspendieron tras un uso medio de 591 días para acceder a ensayos clínicos y 1 por futilidad (483 días de tratamiento). En 5 pacientes (16,6%) se observó un aumento de creatinina ( $> 0,3$  mg/dl) tras inicio de tratamiento, pero no suspendieron el fármaco y las cifras se estabilizaron en el seguimiento. Hubo 4 sangrados relevantes, 3 no vitales (los dos descritos y un hematoma espontáneo del brazo) y un hematoma subdural tras caída. En estos dos últimos no se suspendió diflunisal tras el evento. No se reportaron muertes en el seguimiento. Se analizó la evolución de los biomarcadores ( $n = 28$ ) tras una mediana de 260 días de tratamiento (rango 4-1213), documentando un leve aumento de creatinina, NTproBNP y hemoglobina (tabla). No se observaron cambios ECG ( $n = 26$ , mediana seguimiento 325 días) ni ecocardiográficos ( $n = 13$ , mediana seguimiento 439 días).

Evolución durante el seguimiento

Basal

Follow-up

p

Bioquímica (N = 28)

Creatinina (mg/dl)	0,92 ± 0,16	1,07 ± 0,27	0,001
NTproBNP (pg/ml)	925 (281-1.686)	1.692,5 (580,5-2.438,5)	0,004
Troponina I US (ng/L)	30 (24-39)	22 (21-80)	0,31
Hb (g/dl)	14,9 ± 1,2	15,3 ± 1,4	0,001
Plaquetas	189 × 10 <sup>3</sup> (157-235)	173 × 10 <sup>3</sup> (136-215)	0,01

Ecocardiograma (N = 13)

FEVI	57,1 ± 10,5	53 ± 15,6	0,18
DTDVI	42,7 ± 1,6	43,8 ± 1,9	0,48
VTDVI	105,6 ± 37,6	105,3 ± 34,7	0,98
SIV	16,4 ± 2,84	16,2 ± 2,82	0,86
Masa VI	265,7 ± 96,6	258 ± 84,7	0,39
Diámetro AI	41 (38-44)	42,5 (37-46,5)	0,9
SLG	17,8 ± 4,1	16,9 ± 4,7	0,62

Electrocardiograma (N = 26)

FA	6 (23,1%)	10 (38,4%)	0,12
Bajos voltajes	4 (15,4%)	3 (11,5%)	0,56
Bloqueo de rama	3 (12,5%)	6 (26,1%)	0,21

AI: aurícula izquierda; DTDVI: diámetro telediastólico ventricular izquierdo; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; masa VI: masa ventricular izquierda; VTDVI: volumen telediastólico ventricular izquierdo; SIV: septo interventricular; SLG: *strain* longitudinal global.



*Duración del tratamiento con diflunisal.*

**Conclusiones:** El diflunisal tuvo una tolerancia razonable. Los eventos adversos más frecuentes consistieron en empeoramiento de función renal, epigastralgia y hemorragia menor. Fueron de carácter leve y ocurrieron en los primeros meses de tratamiento. No se observaron cambios en los parámetros ECG y ecocardiográficos.