



AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA

TRABAJO FIN DE GRADO 2020 Autor: Zubía Muñoz, Rocío

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis hereditaria por transtiretina es una de las aproximadamente 7.000 enfermedades raras descritas hoy en día. Estas enfermedades son las que afectan a menos de 5 personas de cada 10.000 y son tratadas con medicamentos huérfanos.

- Son enfermedades de baja prevalencia pero con elevada tasa de morbimortalidad ya que cursan de forma crónica.
- Debido a la falta de expertos y de investigación, estas enfermedades son infra diagnosticadas y el 90% no tiene tratamiento específico.

OBJETIVOS

- ✓ Revisión bibliográfica sobre la amiloidosis hereditaria por transtiretina (hATTR) como enfermedad rara.
- ✓ Descripción de las terapias dirigidas para el tratamiento de la hATTR.
- ✓ Estudio de la seguridad y efectividad de tafamidis en los pacientes con hATTR seguidos en el Hospital Clínico San Carlos (HCSC)

MATERIAL Y MÉTODOS

- Búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos: Pubmed, EMA, FDA, AEMPS, Clinical Trials, FEDER y AMILO.
- Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo a 20 pacientes del HCSC revisando sus historias clínicas, informes y analíticas utilizando las aplicaciones Farmatools y Programa Paciente de la intranet del hospital. Para medir la eficacia de tafamidis se utilizó la escala de insuficiencia neuropática de miembros inferiores NIS-LL y el cuestionario de calidad de vida de neuropatía diabética Norfolk-QoL-DN.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La amiloidosis hereditaria por transtiretina es una enfermedad causada por distintas mutaciones en el gen de la proteína transtiretina (TTR) que provoca el plegamiento incorrecto de la misma, lo que hace que precipite y se formen fibras, conocidas como fibrillas de amiloide, que se acumulan sobretodo en el corazón, en nervios periféricos o en el sistema neurovegetativo, causando los síntomas de la enfermedad.

En función de la movilidad del paciente, la enfermedad se divide en tres estadios:

ESTADIO I

- Enfermedad limitada a extremidades inferiores.
- Camina sin apoyo.

ESTADIO II

- Amiotrofias distales.
- Progresión a extremidades superiores.
- Se mueve con ayuda.

ESTADIO III

- Gran discapacidad motora.
- Debilidad generalizada.
- Ausencia total de reflejos o movimientos involuntarios.
- En silla de ruedas o encamado.

TRATAMIENTO

La TTR es una proteína sintetizada mayoritariamente en el hígado por lo que la primera opción de tratamiento de hATTR fue el trasplante hepático. Actualmente, existen tres terapias dirigidas para tratar esta enfermedad:

TAFAMIDIS



- Análogo del antiinflamatorio no esteroideo diflunisal, que estabiliza el tetrámero de la TTR uniéndose a los receptores de tiroxina presentes en él. Dicha unión impide la disociación en monómeros, y por lo tanto, la formación de las fibras de amiloide.
- Principio activo de Vyndaqel®, indicado para pacientes en estadio I de la enfermedad. La dosis recomendada son 20mg por vía oral 1 vez al día.
- En el estudio pivotal Fx-005 demostró ser un fármaco seguro, con una eficacia del 60% según la escala NIS-LL, y una mejora de 8 puntos en el cuestionario Norfolk QoL-ND.

INOTERSEN



- Oligonucleótido antisentido de segunda generación que llega al hígado y se une al ARN mensajero de la TTR provocando su degradación, con lo que inhibe la síntesis de la proteína.
- Principio activo de Tegsedi®, indicado para pacientes en estadio I o II. Se trata de una jeringa precargada con 284 mg y se administra vía subcutánea 1 vez a la semana.
- Aunque no son frecuentes, puede provocar reacciones adversas graves como trombocitopenia o glomerulonefritis. Aun así, en el estudio demostró mejorar la calidad de vida y las funciones motoras de los pacientes.

PATISIRAN



- ARN de interferencia (siARN) bicatenario que es introducido en los hepatocitos donde se une a una secuencia específica no traducida del ARNm de la TTR, deteniendo así la traducción e inhibiendo la síntesis de la proteína.
- Principio activo de Onpattro®, indicado para el tratamiento de adultos con hATTR en estadio I o II. La dosis varía en función del peso y se administra por perfusión vía intravenosa una vez cada 3 semanas.
- Para disminuir el riesgo de sufrir reacciones relacionadas con la perfusión, 60 minutos antes, se debe administrar un corticosteroide, un bloqueante H1 y otro H2, todos ellos vía IV, y paracetamol vía oral. En el estudio consiguió disminuir 6 puntos de media la escala NIS de los pacientes, así como mejorar la calidad de vida del 51% de los mismos.

SÍNTOMAS

Distonía neurovegetativa

- Los síntomas de la distonía neurovegetativa incluyen:
- Infecciones del tracto urinario
 - Sudoración excesiva
 - Mareo al ponerse de pie
 - Disfunción sexual
 - Náuseas y vómitos
 - Diarrea
 - Estreñimiento severo
 - Pérdida de peso involuntaria

Miocardiopatía

- Los síntomas de miocardiopatía incluyen:
- Aumento de fatiga
 - Mareo
 - Dificultad para respirar
 - Hinchazón de piernas (edema)
 - Palpitaciones y ritmo cardíaco anormal
 - Dolor de pecho

Polineuropatía

- La neuropatía periférica incluye síntomas como:
- Hormigueo
 - Entumecimiento
 - Síndrome del túnel carpiano
 - Dolor urente
 - Pérdida de sensibilidad a la temperatura
 - Debilidad

CONCLUSIONES

-La hATTR es una enfermedad rara de base genética causada por una mutación en el gen de la proteína TTR, los síntomas no son específicos ya que dependen del órgano en el que se acumulen las fibras de amiloide.

-Aunque sigue siendo una enfermedad muy desconocida, en los últimos años se han hecho muchos avances en el tratamiento, pasando del trasplante de hígado como única opción a 3 terapias dirigidas, tafamidis como estabilizador de TTR y patisiran e inotersen como inhibidores de la síntesis de TTR, las cuales han demostrado ser seguras y eficaces mejorando la calidad de vida y deteniendo la progresión de la enfermedad de los pacientes.

-Tafamidis demostró la misma eficacia en el estudio realizado en el HCSC que en el estudio pivotal Fx-005 con el que se comparó, igualmente, no produjo interrupciones ni retiradas por efectos adversos relacionados con él en ninguno de los dos estudios.

En cuanto a la seguridad y eficacia de tafamidis estudiada en 20 pacientes con hATTR seguidos en el HCSC:

- Ninguno de ellos sufrió efectos adversos relacionados con la medicación.
- 15 de estos pacientes continúan en tratamiento con tafamidis tras no observarse progresión de la enfermedad tras 1 o más años de tratamiento, mientras que los 5 restantes sufrieron un cambio de estadio de I a II por progresión de la enfermedad y tuvieron que cambiar de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

