



**Universitat**  
de les Illes Balears

## **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

# **EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LA AMILOIDOSIS POR TRANSTIRETINA**

**BLANCA SERRA COBO**

**Grado en Medicina**

**Facultad de Medicina**

**Año Académico 2022-23**

# **EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS PARA LA AMILOIDOSIS POR TRANSTIRETINA**

**BLANCA SERRA COBO**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Facultad de Medicina**

**Universitat de les Illes Balears**

**Año Académico 2022-23**

Palabras clave del trabajo:

amyloidosis, cardiac amyloidosis, innovative therapies, efficacy

*Dr. Tomás Ripoll Vera*

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Resumen

*Introducción:* La Amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv) es una patología infrecuente, aunque la isla de Mallorca se encuentra entre uno de sus focos endémicos a nivel mundial, ocasionada por la mutación Val50Met en el gen TTR. Patisiran e Inotersen son dos fármacos silenciadores de la expresión de la transtiretina (TTR) que suprimen la síntesis hepática de la misma. Estos fármacos están siendo utilizados en el Hospital Universitario Son Llàtzer, centro de referencia de este foco endémico, por lo que se ha establecido como objetivo principal valorar su eficacia y efectividad en esta población.

*Pacientes y métodos:* Análisis retrospectivo de los pacientes en tratamiento actual o previo con Patisiran e Inotersen en el Hospital Universitario Son Llàtzer. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes recogiendo parámetros clínicos y analíticos en una base de datos para realizar un estudio descriptivo.

*Resultados:* Se analizaron 22 pacientes, con una edad media de  $65 \pm 15$  años, y un seguimiento medio de 30 meses. Todos presentaban polineuropatía, un 63% afectación cardiaca, 45% disautonomía y 9% afectación ocular. N=15 pacientes (68%) habían recibido anteriormente Tafamidis, siendo no respondedores.

La eficacia de los fármacos queda demostrada por la estabilidad de las diferentes escalas neurológicas y del NTproBNP, además de la disminución significativa de los niveles de TTR. En cuanto a la seguridad, Patisiran solo causó reacciones locales leves en relación a la infusión, e Inotersen provocó trombocitopenia en N=3 casos, que obligaron a cambiar a Patisiran.

*Conclusiones:* Presentamos nuestra experiencia en el uso de los nuevos silenciadores génicos para el tratamiento de la ATTRv. Ambos fármacos consiguen detener o estabilizar la progresión de la enfermedad. Patisiran tiene un perfil de seguridad superior a Inotersen. Dicho perfil de seguridad es coincidente con las correspondientes fichas técnicas.

## Índice

1. Introducción.....	pág. 5
2. Objetivos.....	pág. 15
3. Metodología .....	pág. 17
4. Resultados .....	pág. 17
5. Discusión.....	pág. 37
6. Conclusión.....	pág. 40
7. Referencias .....	pág. 41

## **1. Introducción:**

La Amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv) es considerada una enfermedad rara, dada su baja prevalencia, y por ello bastante desconocida entre el colectivo médico. Existen, no obstante, algunos focos endémicos a nivel mundial, debidos a una mutación concreta, la Val50Met, entre los que se encuentra la isla de Mallorca, que constituye el quinto foco mundial en número de afectados por esta enfermedad multisistémica. Es ésta una de las razones por la que me pareció un tema bastante adecuado sobre el que investigar, además de poseer un amplio espectro de afectación a nivel de todo el organismo. El fenotipo de la enfermedad es muy variable, pero distinguimos dos formas clásicas, la caracterizada por la afectación neurológica (conocida anteriormente como polineuropatía amiloidótica familiar o enfermedad de Corino-Andrade) y por otro lado, aquella en la que predomina la afectación cardiaca (amiloidosis cardiaca), una de las principales causas de muerte en estos pacientes. Es en la amiloidosis cardiaca hereditaria, donde se centra este trabajo de investigación.

Además, me resultaría útil para mi formación, ya que iba a tener que aprender a interpretar pruebas con las que no estamos ordinariamente familiarizados, como el ecocardiograma, la cardiorresonancia magnética o el electromiograma.

Por último, la experiencia de formar parte del seguimiento de estos pacientes y de estudiar cómo los nuevos fármacos iban mejorando (o no) sus síntomas y calidad de vida, me pareció muy enriquecedora tanto personalmente como para mi futuro como médico.

### **1.1. ¿Qué es la amiloidosis?**

La amiloidosis es un término que incluye en su conjunto a un grupo heterogéneo y poco común de patologías sistémicas, que se caracterizan por el depósito de proteínas incorrectamente plegadas en diferentes tejidos del organismo. Estos depósitos de amiloide se forman a partir de proteínas globulares solubles, que se pliegan anormalmente y, posteriormente, se agregan en fibrillas insolubles, lo que da lugar a un daño orgánico progresivo (1).

El término amiloide se refiere a los depósitos extracelulares de esta proteína fibrilar, que a su vez son reconocibles por su afinidad con el rojo Congo y su birrefringencia amarillo-verde bajo luz polarizada.

A lo largo de los años, se han podido identificar 36 proteínas diferentes como amiloidogénicas en humanos.

Los depósitos de amiloide pueden ser:

- Localizados: presentes exclusivamente en un solo órgano. Se han asociado con al menos 19 tipos de proteínas.

- Sistémicos: afectando a varios órganos y tejidos en todo el organismo. En este tipo sin embargo, parecen estar consistentemente asociados al menos 14 tipos de proteínas (y muchas más variantes).

Sin embargo, es interesante saber que al menos 3 tipos de proteínas (sobre todo AL/AH, amiloidosis derivada de inmunoglobulina de cadena ligera o pesada, respectivamente, ATTR, y amiloidosis derivada de  $\beta_2$  microglobulina, A $\beta$ 2M) pueden presentarse tanto como depósitos localizados como sistémicos (1).

## 1.2. ¿Cómo se clasifica?

La clasificación actual de las amiloidosis en la práctica clínica, se basa en el tipo de proteína amiloide. El amiloide se denomina A (amiloides) seguido de una abreviatura del tipo de proteína: AL (amiloides derivado de la cadena ligera de inmunoglobulina), ATTR (amiloides derivado de la transtiretina), etc.

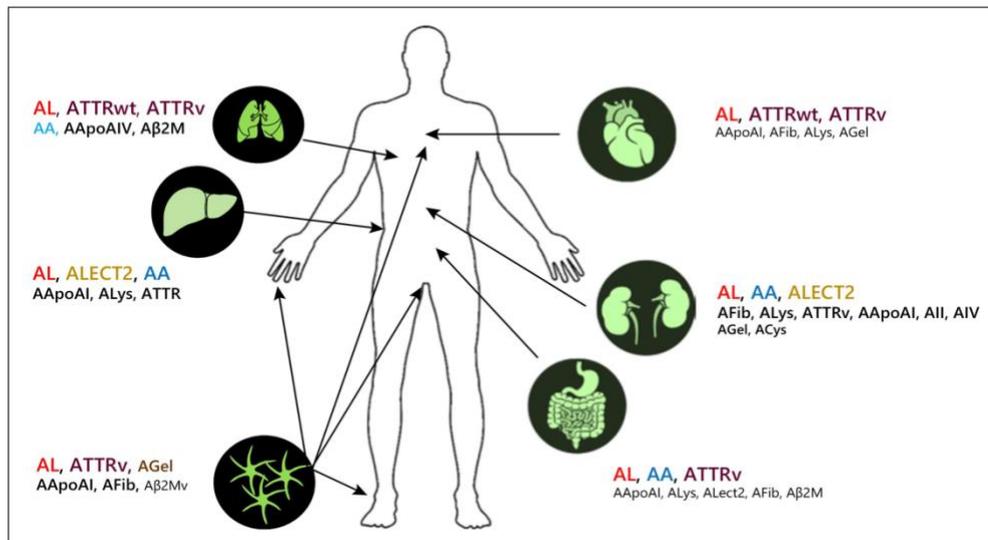
Las variantes de proteína amiloide asociadas con amiloidosis hereditaria se nombran de acuerdo con la sustitución o delección en la proteína madura; por lo tanto, se enumeran el nombre del aminoácido involucrado y la posición del cambio: por ejemplo, ATTRVal50Met (en la que nos vamos a centrar, la valina se reemplaza por metionina) (1). Podemos ver los tipos en la siguiente tabla.

Fibril protein	Precursor protein	Systemic (S), localized (L)	Acquired (A), hereditary (H)	Target organs
AL, AH	Immunoglobulin Light (L) or heavy (H) chain	S, L	A (H)*	All organs, usually except CNS**
AA	(Apo) serum amyloid A	S	A	All organs, except PNS <sup>‡</sup> , CNS
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney primarily liver
ATTRv	Transthyretin variants (v)	S	H	Heart, PNS, ANS <sup>##</sup> , eye leptomeninges
AFib	Fibrinogen A $\alpha$ chain variants	S	H	Kidney primarily
Apolipoproteins AI, AII, CII, CIII	Apolipoprotein variants	S	H	all variants kidney, AApoAI also heart, liver, PNS, testis, larynx, skin
ALys, AGel	Lysozyme variants Gelsolin variants	S S	H H	Kidney PNS, cornea, kidney, heart
A $\beta$ 2Mv	$\beta_2$ microglobulin variant	S	H	ANS
ATTRwt	Wild type, aging	S	A	Cardiac primarily, lung, ligaments, tenosynovium
AApoAIV	Apolipoprotein AIV Wild type, aging	S	A	Kidney medulla, systemic
ASem1	Semenogelin 1 Wild type, aging	L	A	Seminal vesicles
A $\beta$ 2M AIns (insulin) AEnf (enfurvitide)	Wild type, iatrogenic (dialysis) Iatrogenic Iatrogenic	S L L	A A A	Musculo-skeletal system Injection sites
Endocrine	Various hormones: ANF <sup>^</sup> , calcitonin, IAPP <sup>^^</sup> , prolactin	L	A	Cardiac atria, thyroid, islets of Langerhans, pituitary
Other	Various	L	A	Skin, aorta, cornea
Cerebral: A $\beta$ , ABri, ACys, APrP	Wild type or variant Variants	L	A H	CNS

\* Extremely rare cases of hereditary AL have also been included [1]. \*\* Central nervous system. <sup>‡</sup> Peripheral nervous system. <sup>##</sup> Autonomic nervous system. <sup>^</sup> Atrial natriuretic factor. <sup>^^</sup> Islet amyloid polypeptide.

*Clasificación de las Amiloidosis (1).*

En la siguiente imagen se muestra un resumen sobre los diferentes tipos de amiloidosis y los órganos a los que éstas afectan, de manera general.



*Tipos de amiloidosis sistémica según su afectación de órganos diana (1).*

### 1.3. Amiloidosis hereditaria Transtiretina:

En concreto, la ATTRv, es una patología de origen genético que afecta a diferentes sistemas del organismo, que resulta del depósito extracelular de fibrillas de amiloide de transtiretina insoluble (TTR) en los diferentes órganos y tejidos (2).

La TTR es una proteína precursora del amiloide que actúa como transportador de la tiroxina y de la vitamina A. Se sintetiza de forma mayoritaria en el hígado (95%), y en un pequeño porcentaje en la retina y en los plexos coroideos. Tanto en la sangre como en el líquido cefalorraquídeo circula en forma de un complejo tetramérico. La TTR mutada hace que se desestabilice el tetramero, dando lugar a monómeros que se pliegan anormalmente y precipitan de forma parcheada en los diferentes tejidos, principalmente en el sistema nervioso periférico y corazón.

### 1.4. Genética de la ATTRV50M:

El gen de la TTR es de pequeño tamaño; consta de 4 exones y está localizado en el brazo corto del cromosoma 18 (18q12.1), pero aun así se han descrito más de 140 variantes patogénicas.

La mutación más frecuente a nivel mundial, y en particular en la isla de Mallorca y en Valverde del Camino (Huelva, España), donde se considera endémica (3), es la que provoca una sustitución del aminoácido valina por metionina en la posición 50 (Val30Met o V30M, ahora denominada Val50Met debido a una actualización de la secuencia de referencia que ha cambiado el orden de los aminoácidos) de los 127 aminoácidos que constituyen la proteína.

Esta patología posee un patrón de herencia autosómico dominante, aunque se pueden dar casos esporádicos y mutaciones de novo. En este contexto, es interesante definir los términos de penetrancia y anticipación genéticas; el primero se refiere a la probabilidad de que una persona con una mutación en un gen que produce una enfermedad, muestre signos y síntomas de la enfermedad. No todas las personas que tienen una mutación presentarán la enfermedad (4). Por otra parte, la anticipación genética hace referencia al fenómeno por el que los signos y síntomas de algunas afecciones genéticas se tornan más graves o aparecen en edades más tempranas a medida que el trastorno pasa de una generación a la siguiente (4).

En cuanto a la penetrancia de la ATTRv, es muy variable (diferente de una mutación a otra), tanto que incluso dentro de la misma mutación, ésta, puede variar dependiendo del foco endémico al que nos refiramos. Cuando el transmisor es una mujer, se ha visto que existe una mayor penetrancia, asociada también a una anticipación en la edad de aparición de las manifestaciones clínicas (3).

Aún así, el reconocimiento temprano de la patología es complicado, lo que conlleva un retraso significativo en el diagnóstico, especialmente entre aquellos pacientes que no tienen antecedentes familiares de la enfermedad. Esto podría explicarse por la penetrancia del gen dependiente de la edad, la aparición poco frecuente de mutaciones de novo, o el diagnóstico erróneo de los padres (3).

### **1.5. Variabilidad:**

La amiloidosis ATTRv puede afectar a los sistemas nervioso y gastrointestinal, cardiaco, renal y ocular. La variabilidad en cuanto a edad de inicio y presentación clínica de esta patología, sobre todo en zonas no endémicas, dificulta y retrasa su diagnóstico (5). La edad media de inicio difiere según el foco endémico, observándose grandes variaciones entre las poblaciones; un ejemplo de este dato es una diferencia de alrededor de 16 años entre los focos de Mallorca y Portugal (siendo de 50 y 34 años, respectivamente). Se ha estudiado que en focos como el de Portugal, donde la aparición es más temprana (menores de 50 años), los pacientes suelen tener afectación motora y disautonomía más graves (2).

Es de interés añadir que existe heterogeneidad tanto en la edad de inicio de la enfermedad, como en las manifestaciones clínicas; incluso dentro de una misma familia portadora de la ATTRV50M. Comprender el amplio espectro clínico que tiene esta enfermedad será lo que genere sospechas, y por tanto, un diagnóstico más temprano de ésta.

En este contexto, se pueden clasificar las presentaciones clínicas en cuatro fenotipos (6):

a) Amiloidosis hereditaria por transtiretina: polineuropatía

El fenotipo ATTRv-PN es el más común y se asocia con mayor frecuencia con la mutación Val50Met. El de inicio temprano es más común en Portugal y Japón, y se caracteriza por un inicio antes de los 50 años, ser de alta penetrancia, polineuropatía sensoriomotora, sensación térmica, ardor en los pies y parestesias en las extremidades inferiores distales. La afectación autonómica ocurre en un 75% de estos pacientes, caracterizada por hipotensión ortostática, afectación gastrointestinal y genitourinaria. Los síntomas autonómicos pueden ser incapacitantes. Además, son frecuentes los defectos de conducción cardíaca, lo que podría requerir la implantación de marcapasos, acompañada en ocasiones de un engrosamiento miocárdico (hipertrofia ventricular).

El fenotipo ATTRv-PN de inicio tardío comienza a partir de los 50 años y se caracteriza por una neuropatía sensoriomotora axonal progresiva que afecta a todas las modalidades sensoriales, penetrancia variable, menor frecuencia de antecedentes familiares y síntomas disautonómicos más leves.

El síndrome del túnel carpiano (STC) bilateral ocurre con frecuencia en ATTRv-PN y ATTRwt de inicio temprano y tardío, comúnmente anterior a la afectación de otros órganos.

b) Amiloidosis hereditaria por transtiretina: miocardiopatía

La ATTRv-CM es muy común en otras mutaciones (por ejemplo Val14Ile), pero también es evidente en aproximadamente el 50% de los pacientes con Val50Met, y es más común en la forma de inicio tardío. Se manifiesta como una miocardiopatía restrictiva, con fracción de eyección preservada, que conduce a una insuficiencia cardíaca, o también en forma de bloqueos de conducción aurículo-ventriculares, arritmias ventriculares o incluso muerte cardíaca súbita. Podríamos encontrar patrones de ECG de bajo voltaje o más frecuentemente patrón de pseudoinfarto en las derivaciones precordiales derechas. El engrosamiento miocárdico, junto con el realce subendocárdico tardío de gadolinio, es una característica de la resonancia magnética cardíaca. La gammagrafía con ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (DPD) o 99mTc-hidroximetilendifosfonato (HMDFP) se considera la más sensible para detectar el depósito de amiloide en la ATTR-CM.

c) Amiloidosis leptomenígea

ATTRv-LA es una manifestación rara de ATTRv, más frecuentemente asociada con mutaciones distintas de Val30Met (Leu12Pro, Ala25Thr, Gly53Glu, Tyr114Cys, Asp18Gly o Tyr69His). Patológicamente, ATTRv-LA se caracteriza por angiopatía amiloide cerebral y amiloidosis leptomenígea.

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos y la hemorragia intracerebral, junto con la hemorragia subaracnoidea y la hidrocefalia, son complicaciones frecuentes de este fenotipo de la enfermedad.

d) Amiloidosis por transtiretina *wild type* (de tipo salvaje)

La ATTRwt, anteriormente conocida como amiloidosis sistémica senil, es una enfermedad común del envejecimiento; estudios basados en autopsias han revelado que entre el 10 % y el 25 % de las personas mayores de 80 años tenían depósito de amiloide de tipo salvaje en el miocardio y el 44 % en el tracto gastrointestinal y tejido subcutáneo.

Se requiere una carga significativa de depósito de amiloide para causar una enfermedad sintomática y, por lo tanto, el depósito histopatológico no equivale necesariamente a la importancia clínica.

Fenotipo	Polineuropatía	Miocardiopatía	Leptomeningéa	Wild Type
<b>Mutación asociada</b>	Val50Met	Val50Met	Leu12Pro, Ala25Thr, Gly53Glu, Tyr114Cys, Asp18Gly o Tyr69His	
<b>Afectación sistémica</b>	Fibras nerviosas sensitivo-motoras, disautonomía, síndrome del túnel carpiano	IC con FEVI preservada, bloqueos de conducción, bajo voltaje, miocardio engrosado, muerte súbita	Angiopatía amiloide cerebral, amiloidosis menígea, AIT	Síndrome del túnel carpiano, afectación miocardio, gastrointestinal, tejido subcutáneo
<b>Paciente prototipo</b>	Inicio temprano: <50 años (Portugal y Japón) Inicio tardío: > 50 años	13% de los pacientes con I.C. con FEVI preservada	> 70 años Predominantemente varones	> 80 años
<b>Otras características</b>	Los síntomas disautonómicos pueden ser incapacitantes en los pacientes con inicio temprano	Engrosamiento miocárdico en RM cardíaca. Gammagrafía útil para detectar depósito amiloide	Afectación rara. Complicaciones como hemorragias cerebrales o hidrocefalia	Anteriormente conocida como Amiloidosis sistémica senil

Cuadro resumen de los 4 fenotipos existentes de amiloidosis.

### 1.6. Características de la amiloidosis cardíaca:

Haciendo de nuevo referencia a la amiloidosis cardíaca (la cual ocupa parte del objeto de estudio en este proyecto), tal y como su nombre indica, se caracteriza por este acúmulo

de proteínas mal plegadas ya definido, en el corazón. Y aunque se considera una enfermedad rara, los datos recientes sugieren que la amiloidosis cardíaca se subestima como causa de enfermedades o síndromes cardíacos comunes, especialmente en su forma no hereditaria o wild-type (ATTRwt, antes llamada “senil”). Los avances recientes en estrategias de diagnóstico por imagen y terapias han mejorado el reconocimiento y el tratamiento de la amiloidosis cardíaca (7).

La ATTR es la forma más frecuente de amiloidosis cardíaca, aunque hace años se pensaba que tenía una baja prevalencia, en los últimos 5 años varios estudios han demostrado que puede estar presente en hasta el 13% de los pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada, el 16% de los pacientes ancianos con estenosis aórtica y el 5% de pacientes previamente diagnosticados de miocardiopatía hipertrófica.

Se ha visto que más del 98 % de la amiloidosis cardíaca actualmente diagnosticada se debe a fibrillas compuestas de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal (AL) o transtiretina (ATTR), ya sea en su forma hereditaria (ATTRv) o adquirida (ATTRwt) (7).

### **1.7. Procedimiento diagnóstico:**

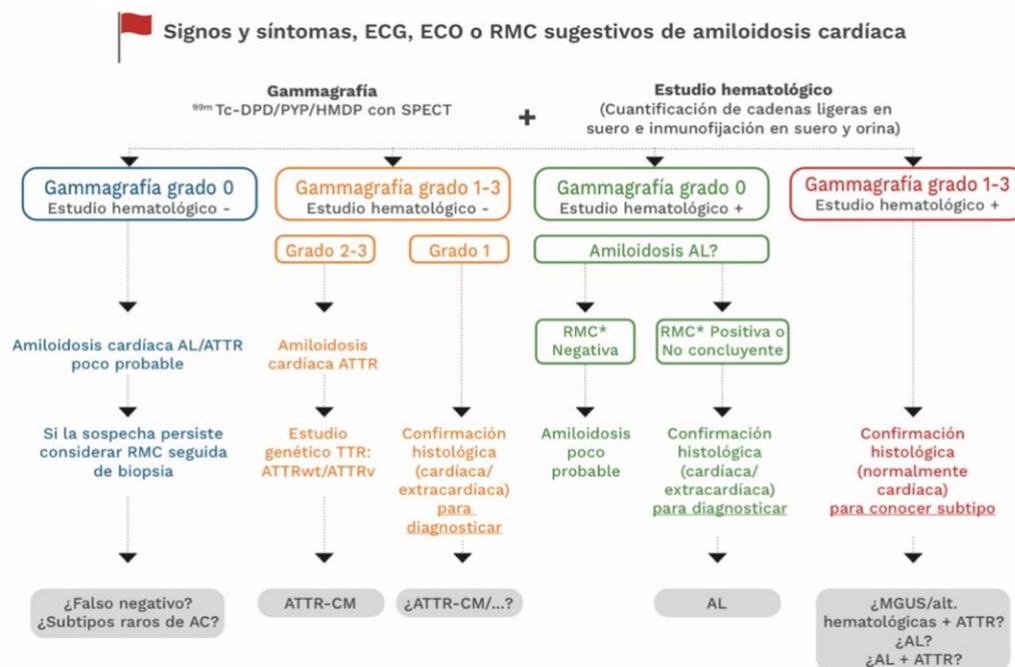
Debido a su baja especificidad, los pródromos suelen malinterpretarse como síntomas de otras patologías más comunes. El diagnóstico suele ser tardío: el 20 % de los pacientes con amiloidosis no reciben un diagnóstico correcto hasta 2 años o más después de los primeros síntomas, y en el 42 % de los pacientes con amiloidosis cardíaca ATTRwt, el proceso de diagnóstico tarda más de 4 años.

Los hallazgos que podríamos considerar como señales de alerta para el diagnóstico de amiloidosis en general incluyen: síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, polineuropatía rápidamente progresiva, hepatomegalia, diarrea, pérdida de peso y elevación inexplicable de los biomarcadores cardíacos en la discrasia de células plasmáticas (8).

Una vez identificados los síntomas y determinado la sospecha clínica, se deben seguir una serie de etapas hasta llegar al diagnóstico definitivo.

En primer lugar se realizan las pruebas diagnósticas no invasivas: gammagrafía DPD y estudio hematológico (determinación de cadenas ligeras e inmunofijación en sangre y orina) (9).

Según el siguiente algoritmo, podemos encontrarnos con cuatro situaciones diferentes, en las que dependiendo de la positividad o no del estudio hematológico y el grado de captación en la gammagrafía con trazadores óseos, es posible establecer el diagnóstico de su tipo ATTR.



Algoritmo diagnóstico de la amiloidosis cardíaca (12).

Y por último, la confirmación histológica mediante biopsia (prueba invasiva). Resulta esencial para la confirmación del diagnóstico, en el caso de la Amiloidosis AL, no siendo actualmente así en la ATTR donde es posible un diagnóstico no invasivo en la mayoría de casos. Se trata de un procedimiento poco invasivo; la aspiración de grasa abdominal, cuya sensibilidad depende del subtipo de amiloidosis de que se trate (84% para amiloidosis cardíaca, 15% para amiloidosis ATTRwt cardíaca, 45% para amiloidosis ATTRv cardíaca). Si el resultado es negativo, se puede acudir a una biopsia de la glándula salival o de mucosa rectal. Y en última instancia, se podría recurrir a la biopsia directa de un órgano concreto (como la biopsia endomiocárdica).

Es de interés, además, conocer la extensión y gravedad de la afectación orgánica, especialmente para la planificación del tratamiento. El diagnóstico de compromiso cardíaco en un paciente con detección extracardiaca de amiloide se basa en la elevación inexplicable de los biomarcadores cardíacos NT-proBNP y troponinas, junto con rasgos morfológicos característicos en los estudios radiológicos.

Las manifestaciones renales se caracterizan por proteinuria con albuminuria predominante y deterioro de la función renal. La elevación aislada de la fosfatasa alcalina y la hepatomegalia, sin embargo, orientarían hacia afectación hepática.

### **1.8. Tratamientos conocidos para la ATTRV50M:**

Una vez realizado el diagnóstico correcto, podemos empezar a hablar sobre el tratamiento a elegir para cada paciente, dependiendo de la mutación que posea y la afectación sistémica correspondiente.

La primera terapia modificadora de la enfermedad contra la amiloidosis ATTR fue el trasplante de hígado, para abolir la liberación hepática de la variante TTR a la circulación (10).

Los tratamientos farmacológicos específicos, por otro lado, han ido ganando importancia, ya que en los últimos años, gracias a la investigación, se han conseguido grandes avances.

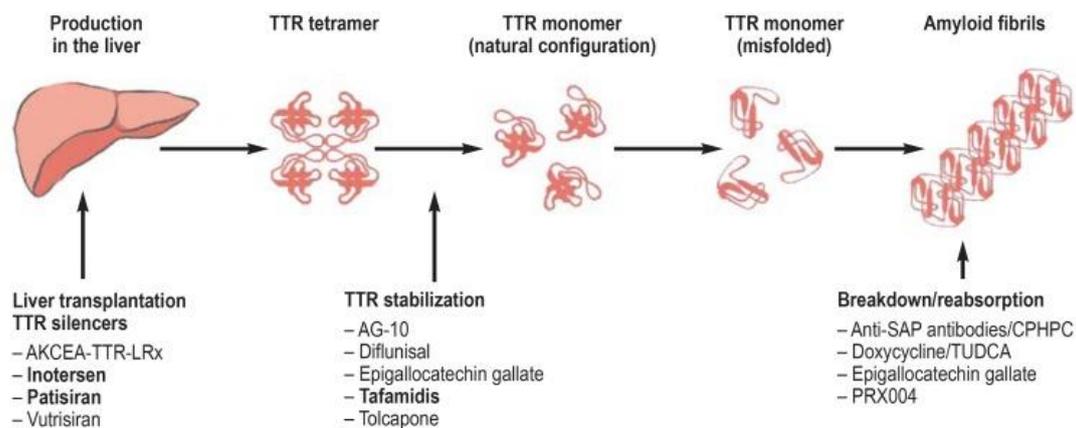
Estos avances han sido posibles gracias a una comprensión más clara de los mecanismos moleculares involucrados en la cascada de amiloide, dando con técnicas como; la supresión de la síntesis de TTR hepática a través de la edición del genoma o la eliminación/silenciación del RNAm de TTR; la estabilización del tetrámero de TTR basada en compuestos pequeños, y la ruptura y/o reabsorción de fibrillas de amiloide TTR basada en anticuerpos y/o compuestos pequeños (10).

Los tratamientos orales incluyen fármacos empleados para estabilizar los tetrámeros de TTR o para romper las fibrillas de amiloide. Entre ellos, los estabilizadores del tetrámero de TTR que impiden la disociación de la transtiretina en monómeros y dímeros y, por lo tanto, evitan su depósito como fibrillas de amiloide.

El **Tafamidis** fue el primer fármaco antiamiloidogénico estabilizador del tetrámero aprobado para el tratamiento de la ATTRv polineuropatía, y es el único autorizado, aunque no financiado en España, como tratamiento para la cardiopatía por ATTR. Tafamidis ocupa el sitio de unión de la Tiroxina, lo que evita la disociación del tetrámero TTR, por lo que consigue la estabilización de éste. Se administra por vía oral y su efecto principal es retardar el progreso de la enfermedad. La administración en una etapa temprana del curso de la enfermedad es crucial. En el ensayo aleatorizado, doble ciego, de fase III ATTR-ACT en pacientes con amiloidosis cardiaca ATTR (ATTRwt y ATTRv), tafamidis redujo significativamente la mortalidad general (índice de riesgo 0,70; intervalo de confianza del 95 % [0,51; 0,96 ]) y el número de hospitalizaciones por causas

cardiovasculares (0,48 vs. 0,70/año). Los efectos adversos fueron comparables con los del grupo de placebo. (8)

Los silenciadores de la expresión de la TTR como Inotersen y Patisiran (en los que nos centraremos) suprimen la síntesis hepática de transtiretina a través de la interferencia del RNAm (8).



Se ha demostrado que las tecnologías de RNA de interferencia pequeño (siRNA) u oligonucleótido antisentido (ASO) son muy eficaces para el bloqueo de la expresión de TTR en el hígado. El siRNA Patisiran y el ASO Inotersen han sido aprobados para el tratamiento de pacientes con polineuropatía por la variante ATTR, independientemente de la presencia y la gravedad de la miocardiopatía ATTR. Gracias a los datos ya existentes, conocemos que la terapia con Patisiran mejora el fenotipo cardíaco en lugar de solo inducir la estabilización de la enfermedad en pacientes con polineuropatía variante ATTR y miocardiopatía ATTR concomitante (10).

**Patisiran**, un siRNA, se investigó en el ensayo APOLLO (fase III) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 225 pacientes con amiloidosis ATTRv y polineuropatía. Después de 18 meses, el grupo Patisiran mostró una mejora de  $6,0 \pm 0,7$  puntos en la puntuación de deterioro de la neuropatía modificada (mNIS + 7), el criterio principal de valoración, mientras que la puntuación del grupo control empeoró en  $28,0 \pm 2,6$  puntos ( $p < 0,001$ ). Los criterios de valoración secundarios también fueron más favorables en el grupo de Patisiran, por ejemplo, calidad de vida (Norfolk QoL-DN; diferencia -21,1 puntos;  $p < 0,001$ ), velocidad en la prueba de marcha de 10 m (diferencia +0,31 m/s;  $p < 0,001$ ), y estado nutricional (IMC modificado; diferencia +116;  $p < 0,001$ ). En el subestudio limitado a la población con afectación cardíaca (56 % de la población del estudio), los pacientes que recibieron Patisiran mostraron una disminución constante en el grosor medio de la pared del ventrículo (diferencia 0,9 mm,  $p = 0,017$ ); signos de aumento del

volumen telediastólico y del volumen sistólico; y una disminución en el *strain* longitudinal global, así como una reducción significativa en el NTpoBNP. Las hospitalizaciones relacionadas con el corazón y la mortalidad general fueron menores con Patisiran que con placebo (18,7 frente a 10,1 eventos por 100 años-paciente). Patisiran se administra por vía intravenosa cada 3 semanas. Las reacciones a la infusión constituyen el principal efecto adverso (8).

**Inotersen**, un oligonucleótido antisentido (ASO), se investigó en 172 pacientes en el estudio de fase III NEURO-TTR. Con respecto a los criterios de valoración primarios, los pacientes que recibieron Inotersen mostraron una progresión de la enfermedad más lenta medida por el mNIS + 7 (diferencia -19,7 puntos;  $p < 0,001$ ) y un mejor desarrollo de la calidad de vida (diferencia en la puntuación Norfolk QoL-DN -11,7 puntos;  $p < 0.001$ ). A diferencia del ensayo Apolo con Patisiran, en el NeuroTTR no se evaluaron apenas parámetros de estructura o función cardíaca, y lo poco que se valoró no mostró diferencias significativas. Inotersen se administra por vía subcutánea una vez a la semana. Los efectos adversos clínicamente relevantes son glomerulonefritis (3 %) y trombopenia (3 %), que requieren un control de laboratorio periódico (8).

## **2. Objetivos del trabajo:**

Dada la falta de estudios en vida real del uso de silenciadores de la expresión de la TTR (Patisiran e Inotersen), se planteó como objetivo principal de este trabajo analizar el uso de estos fármacos en los pacientes con ATTRv en el Hospital Universitario Son Llàtzer, de cara a valorar la eficacia y seguridad de los mismos en esta población, que supone uno de los principales focos endémicos de esta patología.

Como objetivos secundarios se pretende:

- Describir las características basales de la cohorte de estudio.
- Describir la eficacia de los fármacos en base a reducción de niveles de TTR, NIS, CMAP, SNAP y Norfolk.
- Describir la seguridad en base a la descripción de frecuencias de los efectos adversos más frecuentes descritos para estos fármacos: reacciones locales en el lugar de infusión (trombocitopenias).

### **3. Materiales y Métodos:**

#### **3.1. Diseño experimental:**

Para realizar este trabajo, se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo de los pacientes tratados con silenciadores de la expresión de la TTR (Patisiran e Inotersen) en el centro de referencia del principal foco endémico de ATTRv en España (Hospital Universitario Son Llàtzer).

#### **3.2. Población de estudio y recogida de datos:**

Se incluyeron todos los pacientes en tratamiento actual o previo con silenciadores. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes y se recogieron los parámetros antropométricos, demográficos, clínicos y analíticos en una base de datos para realizar un estudio descriptivo.

Los datos demográficos recopilados incluyeron edad, sexo, edad en el momento del diagnóstico mediante la identificación de la mutación Val30Met y transmisión familiar, entre otras variables. Se evaluó a los pacientes previamente al comienzo del tratamiento y tras más de un año en tratamiento con éste.

El programa informático de gestión de historias médicas que se ha utilizado es el HPDoctor, que permite a los profesionales de la salud registrar y acceder a la información médica de sus pacientes de manera electrónica. La búsqueda de datos se ha basado en las visitas recogidas en dicho programa por parte de los especialistas (cardiología, neurología y medicina interna), previamente al inicio del tratamiento y los datos más actuales existentes como “posteriores al tratamiento”, ya que los pacientes siguen con los fármacos a día de hoy.

Las variables recogidas para el análisis de la eficacia del tratamiento fueron las siguientes:

- Niveles de TTR en sangre al inicio y al final del tratamiento: equivalente a los niveles de prealbúmina en análisis de sangre realizados a los pacientes.
- Escala Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs (NIS-LL) al inicio y al final del tratamiento. La NIS-LL (0 a 88) es la suma de puntuaciones de las funciones motora, refleja y sensitiva (táctil, vibratoria, posicional y a la punción del primer dedo) en las extremidades inferiores (que son las que primero se ven afectadas en la ATTRv). (11)
- Cuestionario Norfolk. El cuestionario Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy (Norfolk QoL-DN) es un cuestionario de 35 ítems, para evaluar las percepciones subjetivas de los pacientes sobre los síntomas asociados con el daño de las fibras nerviosas. El cuestionario incluye dominios para el funcionamiento físico/neuropatía de fibra grande, síntomas, actividades de la vida diaria, neuropatía de fibra pequeña y neuropatía autonómica, y ha sido validado para su

uso en pacientes con amiloidosis ATTRv como indicador fiable de la gravedad de la enfermedad. (11)

- Niveles NT-proBNP en analítica sanguínea.
- CMAP y SNAP:

La técnica de laboratorio principal para el estudio de la función de los nervios periféricos incluye la estimulación transcutánea de los nervios motores o sensitivos, así como el registro de los potenciales de acción desencadenados en el músculo (CMAP) y de los potenciales de acción en los nervios sensitivos (SNAP, sensory nerve action potential). Los resultados de estos estudios de conducción nerviosa motora y sensitiva, que se expresan como amplitudes, velocidades de conducción y latencias distales, aportan ciertos datos cuantitativos y observaciones cualitativas adicionales respecto de las formas de onda y la dispersión de los impulsos eléctricos nerviosos y musculares. (12)

En este caso, se utilizó en todos los pacientes:

- CMAP basado en la amplitud de la conducción del nervio cubital (valor más distal y derecho) + amplitud de la conducción del nervio peroneal (valor más distal y derecho).
- SNAP basado en la amplitud de la conducción del nervio cubital (valor más distal y derecho) + amplitud de la conducción del nervio sural (valor más distal y derecho).

### **3.3. Aspectos éticos y legales:**

Los datos se trataron con confidencialidad siguiendo la normativa vigente. El estudio respetó los principios de la Declaración de Helsinki. El programa ATTR y su investigación relacionada tiene la aprobación del CEIC de las Islas Baleares.

### **3.4. Análisis estadístico:**

El análisis estadístico se realizó por medio del paquete informático PSPP. Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar de la media (DE) (rango) o frecuencia (porcentaje). Se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar la normalidad de la distribución de variables cuantitativas continuas con menos de 30 casos. La prueba t de Student, se empleó para comparaciones entre dos grupos respecto a variables cuantitativas continuas, en caso de cumplirse la normalidad. Se empleó la prueba chi-cuadrado de Pearson para comparaciones entre dos variables dicotómicas si el número de observaciones esperadas en todas las casillas era superior a 5, o prueba exacta de Fisher para observaciones esperadas entre 2 y 5. Se estableció el valor de  $P < 0,05$  como estadísticamente significativo.

#### 4. Resultados

Se reclutaron 22 pacientes, de los cuales n=3 habían recibido tratamiento con ambos silenciadores (primero Inotersen, posteriormente Patisiran), y se encuentran en ambos grupos (datos de Patisiran e Inotersen). Entre ellos, n=15 habían recibido previamente Tafamidis y n=1 Diflunisal. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se incluyen en la Tabla 1.

	<b>Total de pacientes (n=22)</b>	<b>Patisiran (n=15)</b>	<b>Inotersen (n=7)</b>
<b>Mutación V30M (%)</b>	100% (n=22)	100% (n=15)	100% (n=7)
<b>Sexo (% Mujeres)</b>	54,5% (n=12)	60% (n=9)	42% (n=3)
<b>Edad de inicio tratamiento (media ± DE)</b>	65,18 ± 14,8	62,2 ± 16,5	71,6 ± 6,5
<b>Demora inicio síntomas hasta diagnóstico (media ± DE, meses)</b>	21,5 ± 16,8	24,3 ± 15,8	15,3 ± 17,1
<b>Tiempo de progresión desde dx al inicio del tratamiento (media ± DE, meses)</b>	37,4 ± 29,3	32 ± 14,4	49 ± 45,1
<b>Aumento de NIS desde el diagnóstico al inicio del tratamiento (media ± DE)</b>	10,5 ± 11,1	3,8 ± 11,8	9 ± 3
<b>NIS al inicio del tratamiento</b>	19,4 ± 25,8	21,08 ± 29	24,5 ± 15,6
<b>PND al inicio del tto:</b>			
<b>I</b>	63% (n=14)	66% (n=10)	57% (n=4)
<b>II</b>	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)
<b>IIIa</b>	27% (n=6)	26% (n=4)	28% (n=2)
<b>IIIb</b>	9% (n=2)	6% (n=1)	14% (n= 1)
<b>FAP inicio tto:</b>			

<b>I</b>	59% (n=13)	60% (n=9)	57% (n=4)
<b>II</b>	41% (n=9)	40% (n=6)	43% (n=3)
<b>Tto previos:</b>			
<b>Tafamidis</b>	68% (n=15)	66% (n=10)	71% (n=5)
<b>Inotersen</b>	13% (n=3)	20% (n= 3)	0% (n=0)
<b>Diflunisal</b>	4,5% (n=1)	6% (n=1)	0% (n=0)
<b>Tiempo de seguimiento Meses (media ± DE)</b>	29,63 ± 29,53	32,66 ± 34,85	23 ± 8,6
<b>Fenotipo:</b>			
<b>Precoz</b>	31% (n=7)	40% (n=6)	14% (n=1)
<b>Tardío</b>	63% (n=14)	60% (n=9)	71% (n=5)
<b>Mixto</b>	4,5% (n=1)	0% (n=0)	14% (n=1)
<b>Herencia:</b>			
<b>Materna (%)</b>	45% (n=10)	53% (n=8)	28,5% (n=2)
<b>Paterna (%)</b>	13% (n=3)	6% (n=1)	28,5% (n=2)
<b>Desconocida (%)</b>	40% (n=9)	40% (n=6)	42% (n=3)
<b>Afectación de fibra gruesa (%)</b>	100%	100%	100%
<b>Disautonomía (%)</b>	45% (n=10)	60% (n=9)	14% (n=1)
<b>Afectación ocular (%)</b>	9% (n=2)	13% (n=2)	0% (n=0)
<b>Afectación cardiaca (%)</b>	63% (n=14)	60% (n=9)	71% (n=5)

Progresión de las diferentes escalas y parámetros analíticos y cardiológicos en los pacientes con más de un año en tratamiento con Patisiran:

> 1 año Patisiran	INICIO TRATAMIENTO	FIN TRATAMIENTO
NIS (media $\pm$ DE)	29,6 $\pm$ 32,1	25,9 $\pm$ 22,7
CMAP (media $\pm$ DE)	8,5 $\pm$ 4	7,3 $\pm$ 2,4
SNAP (media $\pm$ DE)	12,7 $\pm$ 8,35	12,2 $\pm$ 10,8
ESC (media $\pm$ DE)	87,75 $\pm$ 14	83,1 $\pm$ 27,7
Norfolk (media $\pm$ DE)	51,9 $\pm$ 28,1	49,2 $\pm$ 18,6
FG (media $\pm$ DE)	91,3 $\pm$ 14,8	85,2 $\pm$ 20,2
Proteínas totales (media $\pm$ DE)	6,7 $\pm$ 0,5	6,8 $\pm$ 0,4
Albúmina (media $\pm$ DE)	4,1 $\pm$ 0,3	4,2 $\pm$ 0,2
Prealbúmina (media $\pm$ DE)	24,3 $\pm$ 10,8	4,9 $\pm$ 2,1
Vitamina A (media $\pm$ DE)	0,4 $\pm$ 0,1	0,3 $\pm$ 0,2
Proteína fijadora de Retinol (media $\pm$ DE)	5,1 $\pm$ 1,8	1,63 $\pm$ 0,5
Troponina (media $\pm$ DE)	14,3 $\pm$ 13,1	9,7 $\pm$ 6
NTproBNP (media $\pm$ DE)	242,5 $\pm$ 333,3	318,8 $\pm$ 434,1
<b>Ritmo:</b>		
Sinusal	91% (n=10)	81% (n=9)
FA / Flutter	9% (n=1)	18% (n=2)
<b>Bloqueo AV:</b>		
1er grado	9% (n=1)	0% (n=0)
2º grado	0% (n=0)	9% (n=1)
3er grado	0% (n=0)	9% (n=1)
Bloqueo de rama	9% (n=1)	27% (n=3)
Bajo voltaje	18% (n=2)	27% (n=3)
Ondas Q patológicas	27% (n=3)	27% (n=3)
Signos de HVI por ECG	9% (n=1)	18% (n=2)
<b>Captación Gammagrafía:</b>		
Grado 0	45% (n=5)	54% (n=6)
Grado 1	9% (n=1)	0% (n=0)

<b>Grado 2</b>	0% (n=0)	0% (n=0)
<b>Grado 3</b>	45% (n=5)	45% (n=5)
<b>Grosor máximo en Ecocordio o CRM (mm)</b>	11 ± 3	12 ± 4
<b>FEVI</b>	60 ± 10	56 ± 13
<b>Strain:</b>		
<b>Normal</b>	81% (n=9)	81% (n=9)
<b>Patológico</b>	18% (n=2)	18% (n=2)
<b>Aurícula Izquierda (mm)</b>	36 ± 7	39 ± 8
<b>Fibrosis en CRM</b>	18% (n=2)	18% (n=2)
<b>Marcapasos</b>	0% (n=0)	18% (n=2)
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	9% (n=1)	18% (n=2)
<b>Ictus</b>	0% (n=0)	0% (n=0)
<b>Exitus</b>	0% (n=0)	0% (n=0)

Progresión de las diferentes escalas y parámetros analíticos y cardiológicos en los pacientes con más de un año en tratamiento con Inotersen:

> 1 año Inotersen	INICIO TRATAMIENTO	FIN TRATAMIENTO
<b>NIS (media ± DE)</b>	24,9 ± 17	38,1 ± 24,1
<b>CMAP (media ± DE)</b>	8,2 ± 2,1	8,27 ± 9,9
<b>SNAP (media ± DE)</b>	5,3 ± 1,6	6,7 ± 8,5
<b>ESC (media ± DE)</b>	115,5 ± 18,3	103,3 ± 37,7
<b>Norfolk (media ± DE)</b>	30,9 ± 23,1	42,5 ± 21,1
<b>FG (media ± DE)</b>	72,4 ± 19	72,3 ± 18,4
<b>Proteínas totales (media ± DE)</b>	7,26 ± 0,65	7,26 ± 0,7
<b>Albúmina (media ± DE)</b>	4,2 ± 0,2	4,3 ± 0,6
<b>Prealbúmina (media ± DE)</b>	21,1 ± 10,4	7,1 ± 6
<b>Vitamina A (media ± DE)</b>	0,5 ± 0,4	0,3 ± 0,1
<b>Proteína fijadora de Retinol (media ± DE)</b>	5,1 ± 1,9	2,2 ± 1,2
<b>Troponina (media ± DE)</b>	13,6 ± 11,1	13,7 ± 12,5
<b>NTproBNP (media ± DE)</b>	650,3 ± 680,36	728,1 ± 807,81
<b>Ritmo:</b>		
<b>Sinusal</b>	100% (n=7)	% (n=6)
<b>FA / Flutter</b>	0% (n=0)	14% (n=1)

<b>Bloqueo AV:</b>		
<b>Primer grado</b>	14% (n=1)	0% (n=0)
<b>Bloqueo de rama</b>	28% (n=2)	42% (n=3)
<b>Bajo voltaje</b>	14% (n=1)	14% (n=1)
<b>Ondas Q patológicas</b>	28% (n=2)	14% (n=1)
<b>Signos de HVI por ECG</b>	14% (n=1)	14% (n=1)
<b>Captación Gammagrafía:</b>		
<b>Grado 0</b>	28% (n=2)	28% (n=2)
<b>Grado 1</b>	0% (n=0)	0% (n=0)
<b>Grado 2</b>	0% (n=0)	0% (n=0)
<b>Grado 3</b>	71% (n=5)	71% (n=5)
<b>Grosor máximo en Ecocardio o CRM (mm)</b>	15 ± 4	15 ± 5
<b>FEVI</b>	60 ± 8	62 ± 7
<b>Strain:</b>		
<b>Normal</b>	85% (n=6)	85% (n=6)
<b>Patológico</b>	14% (n=1)	14% (n=1)
<b>Aurícula Izquierda (mm)</b>	40 ± 4	41 ± 4
<b>Fibrosis en CRM</b>	14% (n=1)	14% (n=1)
<b>Marcapasos</b>	0% (n=0)	14% (n=1)
<b>Insuficiencia cardíaca</b>	0% (n=0)	14% (n=1)
<b>Ictus</b>	0% (n=0)	0% (n=0)
<b>Exitus</b>	0% (n=0)	0% (n=0)

#### 4.1. Análisis de normalidad:

Para valorar la normalidad de la distribución de las variables cuantitativas continuas con menos de 30 casos, se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, mediante el paquete informático PSPP. Ésta se aplicó a las diferentes variables, como se observa en las siguientes tablas.

El último valor de cada una de las columnas, corresponde a la Significatividad (p-valor) para cada variable.

La hipótesis nula ( $H_0$ ) de la prueba de Kolmogorov-Smirnov se basa en la normalidad de la distribución; a continuación se va a justificar si se cumple o se rechaza dicha  $H_0$  para cada variable cuantitativa continua. Si los datos obtenidos se pueden ajustar a una distribución normal, se cumplirá la  $H_0$ , o por el contrario, se rechazará con una probabilidad ( $p$ -valor = *significatividad* en la tabla). Este procedimiento se ha llevado a cabo con una fiabilidad del  $\approx 95\%$ , proporcionando el valor crítico  $\alpha = 1 - 0,95 = 0,05$ .

Si el  $p$ -valor  $< \alpha$ , rechazaremos  $H_0$  (rechazamos que la distribución sea normal) y viceversa. Si  $p$ -valor  $> \alpha$ , no existirá evidencia suficiente para rechazar la normalidad de la distribución de la variable.

En las siguientes tablas se muestra el estudio de normalidad de las diferentes variables.

Prueba Kolmogorov\_Smirnov para una muestra

		Edad actual del paciente	Edad con la que se inicio este farmaco
N		22	22
Parámetros Normal	Media	65,14	62,14
	Desviación Estándar	15,17	15,84
Diferencias Más Extremas	Absoluto	,23	,18
	Positivo	,11	,12
	Negativo	-,23	-,18
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,08	,86
Sig. Asint. (2-colas)		,178	,451

NPAR TEST

/KOLMOGOROV-SMIRNOV (NORMAL) = Sintomas\_Dx Dx\_TTO.

Prueba Kolmogorov\_Smirnov para una muestra

		Demora desde inicio de los sintomas al dx	Demora desde diagnostico a inicio de tto
N		22	22
Parámetros Normal	Media	21,45	37,45
	Desviación Estándar	17,21	30,05
Diferencias Más Extremas	Absoluto	,15	,24
	Positivo	,15	,24
	Negativo	-,12	-,12
Z de Kolmogorov-Smirnov		,69	1,10
Sig. Asint. (2-colas)		,732	,159

NPAR TEST

/KOLMOGOROV-SMIRNOV (NORMAL) = NIS\_dx NIS\_inicio\_tratamiento NIS\_final.

Prueba Kolmogorov\_Smirnov para una muestra

		Valor escala NIS al diagnostico	Valor de escala NIS al inicio del tratamiento	Valor de escala NIS actualmente, en tratamiento
N		19	21	19
Parámetros Normal	Media	19,42	30,28	36,06
	Desviación Estándar	26,59	25,69	29,00
Diferencias Más Extremas	Absoluto	,34	,24	,27
	Positivo	,34	,24	,27
	Negativo	-,23	-,12	-,15
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,48	1,08	1,16
Sig. Asint. (2-colas)		,017	,182	,114

**Prueba Kolmogorov\_Smirnov para una muestra**

		Valor de CMAP al inicio del tratamiento	Valor de CMAP al final del tratamiento
N		16	16
Parámetros Normal	Media	6,92	5,94
	Desviación Estándar	3,36	2,40
Diferencias Más Extremas	Absoluto	,15	,12
	Positivo	,15	,12
	Negativo	-,08	-,09
Z de Kolmogorov-Smirnov		,61	,47
Sig. Asint. (2-colas)		<b>,846</b>	<b>,980</b>

NPAR TEST

/KOLMOGOROV-SMIRNOV (NORMAL) = SNAP\_inicio\_tto SNAP\_final.

**Prueba Kolmogorov\_Smirnov para una muestra**

		Valor de SNAP al inicio del tratamiento	Valor de SNAP al final del tratamiento
N		16	16
Parámetros Normal	Media	9,29	8,25
	Desviación Estándar	9,10	9,63
Diferencias Más Extremas	Absoluto	,23	,27
	Positivo	,23	,27
	Negativo	-,15	-,20
Z de Kolmogorov-Smirnov		,92	1,07
Sig. Asint. (2-colas)		<b>,362</b>	<b>,185</b>

NPAR TEST

/KOLMOGOROV-SMIRNOV (NORMAL) = ESC\_inicio\_tto ESC\_final.

**Prueba Kolmogorov\_Smirnov para una muestra**

		Valor de Sudoscan al inicio del tratamiento	Valor de Sudoscan al final del tratamiento
N		16	18
Parámetros Normal	Media	95,94	94,39
	Desviación Estándar	31,63	31,93
Diferencias Más Extremas	Absoluto	,20	,14
	Positivo	,12	,14
	Negativo	-,20	-,13
Z de Kolmogorov-Smirnov		,80	,58
Sig. Asint. (2-colas)		<b>,541</b>	<b>,884</b>

**Prueba Kolmogorov\_Smirnov para una muestra**

		Cuanto tiempo llevan con el tratamiento actual	Escala Norfolk al inicio del tratamiento	Escala Norfolk al final del tratamiento
N		22	16	17
Parámetros Normal	Media	29,59	43,26	45,41
	Desviación Estándar	30,23	22,78	18,44
Diferencias Más Extremas	Absoluto	,24	,14	,16
	Positivo	,24	,12	,11
	Negativo	-,18	-,14	-,16
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,13	,55	,67
Sig. Asint. (2-colas)		<b>,137</b>	<b>,921</b>	<b>,767</b>

NPAR TEST

/KOLMOGOROV-SMIRNOV (NORMAL) = Gamma GrosorVI GrosorPOST FEVI\_ini AI.

**Prueba Kolmogorov\_Smirnov para una muestra**

		Gammagrafia	Grosor máx VI	Grosor máx POSTto	FEVI inicial	Tamaño AI
N		20	22	17	22	22
Parámetros Normal	Media	1,55	12,73	13,82	60,55	37,36
	Desviación Estándar	1,50	3,73	4,11	7,61	5,71
Diferencias Más Extremas	Absoluto	,33	,17	,18	,26	,22
	Positivo	,30	,17	,18	,26	,14
	Negativo	-,33	-,10	-,14	-,20	-,22
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,49	,79	,74	1,20	1,05
Sig. Asint. (2-colas)		<b>,016</b>	<b>,562</b>	<b>,636</b>	<b>,094</b>	<b>,213</b>

Teniendo en cuenta lo justificado, y haciendo referencia a los valores obtenidos en el análisis no paramétrico (mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov) podemos afirmar con una fiabilidad del  $\approx 95\%$ , que las siguientes variables poseen una distribución normal:

- Edad actual del paciente.
- Edad de inicio del fármaco.
- Demora desde el inicio de los síntomas al diagnóstico.
- Demora desde el diagnóstico al inicio del tratamiento .
- Valor de escala NIS al inicio del tratamiento.
- Valor de escala NIS actualmente (en tratamiento).
- Valor de CMAP al inicio del tratamiento.
- Valor de CMAP al final del tratamiento.
- Valor de SNAP al inicio del tratamiento.
- Valor de SNAP al final del tratamiento.
- Valor de Sudoscan al inicio del tratamiento.
- Valor de Sudoscan al final del tratamiento.
- Tiempo recibiendo el tratamiento actual.
- Escala Norfolk al inicio del tratamiento.
- Escala Norfolk al final del tratamiento.
- Grosor máximo del ventrículo izquierdo.
- Grosor máximo del ventrículo izquierdo (post-tto).
- FEVI inicial.
- Tamaño de la aurícula izquierda.

Como  $p\text{-valor} < \alpha (0,05)$ , no existe evidencia suficiente para rechazar  $H_0$ ; es decir, la distribución de estas variables enumeradas es normal.

Siendo por tanto, las variables *Valor de escala NIS al diagnóstico* y *Gammagrafía*, las que no siguen una distribución normal, ya que su  $p\text{-valor} > \alpha$ , por lo que se rechaza  $H_0$ .

- Se rechaza la normalidad en la variable *Valor de escala NIS al diagnóstico* con un 98% de fiabilidad.
- Se rechaza la normalidad en la variable *Gammagrafía* 98% de fiabilidad.

#### 4.2. Análisis de comparación entre los grupos:

A continuación se comparan las variables cuantitativas continuas (aquellas que habíamos visto anteriormente que cumplían normalidad) en los diferentes grupos, según el tratamiento recibido, Patisiran e Inotersen. Se ha realizado mediante la prueba t de Student para variables con distribución normal. En su defecto, se ha recurrido a la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

**Estadísticas de grupo**

	Grupo	N	Media	Desviación Estándar	Err.Est.Medía
Valor de escala NIS al inicio del tratamiento	Patisiran	14	32,95	29,29	7,83
	Inotersen	7	24,93	17,05	6,44
Valor de escala NIS actualmente, en tratamiento	Patisiran	12	34,87	32,46	9,37
	Inotersen	7	38,11	24,15	9,13
Valor de CMAP al inicio del tratamiento	Patisiran	9	7,49	4,13	1,38
	Inotersen	7	6,20	2,10	,79
Valor de SNAP al inicio del tratamiento	Patisiran	9	10,09	8,90	2,97
	Inotersen	7	8,27	9,96	3,76
Valor de CMAP al final del tratamiento	Patisiran	9	6,39	2,87	,96
	Inotersen	7	5,36	1,64	,62
Valor de SNAP al final del tratamiento	Patisiran	9	9,43	10,78	3,59
	Inotersen	7	6,72	8,50	3,21
Valor de Sudoscan al inicio del tratamiento	Patisiran	10	84,20	32,75	10,36
	Inotersen	6	115,50	18,34	7,49
Valor de Sudoscan al final del tratamiento	Patisiran	12	90,42	29,59	8,54
	Inotersen	6	102,33	37,78	15,42
Escala Norfolk al inicio del tratamiento	Patisiran	11	48,87	21,32	6,43
	Inotersen	5	30,90	23,06	10,31
Escala Norfolk al final del tratamiento	Patisiran	10	47,45	17,25	5,46
	Inotersen	7	42,50	21,05	7,96

**Prueba para muestras independientes**

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Contraste T para Igualdad de Medias									
	F	Sign.	t	df	Sign. (2-colas)	Diferencia Media	Err.Est. de la Diferencia	Intervalo de confianza de la diferencia 95%		Superior		
								Inferior	Superior			
Valor de escala NIS al inicio del tratamiento Se asume igualdad de varianzas Igualdad de varianzas no asumida	2,15	,159	,67	19,00	,514	8,02	12,06	-17,22	33,27			
Valor de escala NIS actualmente, en tratamiento Se asume igualdad de varianzas Igualdad de varianzas no asumida	,57	,461	-,23	17,00	,821	-3,25	14,17	-33,14	26,65			
Valor de CMAP al inicio del tratamiento Se asume igualdad de varianzas Igualdad de varianzas no asumida	2,41	,143	,75	14,00	,466	1,29	1,72	-2,40	4,98			
Valor de SNAP al inicio del tratamiento Se asume igualdad de varianzas Igualdad de varianzas no asumida	,03	,856	,38	14,00	,706	1,82	4,72	-8,31	11,94			
Valor de CMAP al final del tratamiento Se asume igualdad de varianzas Igualdad de varianzas no asumida	4,14	,061	,85	14,00	,412	1,03	1,22	-1,59	3,65			
Valor de SNAP al final del tratamiento Se asume igualdad de varianzas Igualdad de varianzas no asumida	,68	,423	,55	14,00	,594	2,71	4,97	-7,95	13,37			
Valor de Sudoscan al inicio del tratamiento Se asume igualdad de varianzas Igualdad de varianzas no asumida	1,86	,194	-2,13	14,00	,051	-31,30	14,70	-62,82	,22			
Valor de Sudoscan al final del tratamiento Se asume igualdad de varianzas Igualdad de varianzas no asumida	,38	,544	-,74	16,00	,472	-11,92	16,18	-46,23	22,39			
Escala Norfolk al inicio del tratamiento Se asume igualdad de varianzas Igualdad de varianzas no asumida	,31	,587	1,53	14,00	,149	17,97	11,78	-7,28	43,23			
Escala Norfolk al final del tratamiento Se asume igualdad de varianzas Igualdad de varianzas no asumida	,00	,955	,53	15,00	,602	4,95	9,30	-14,86	24,76			
			,51	11,30	,618	4,95	9,65	-16,21	26,11			

Como se puede observar en las dos primeras columnas del análisis, poseemos el test de Levene, que compara igualdad de varianzas. Para cada variable nos da un p-valor, que en el caso de la variable *Valor de la escala NIS al inicio del tratamiento*, es  $p=0,159$ , por ejemplo.

La  $H_0$  del test de Levene es que las varianzas en ambos grupos son iguales para cada variable. Para una fiabilidad del  $\approx 95\%$  y un valor  $\alpha = 0,05$ , si  $p > \alpha$ , aceptamos  $H_0$ , siendo las varianzas iguales.

En este caso, todas las variables seleccionadas poseen  $p > 0,05$ , por lo que asumimos que las varianzas son iguales. Al asumir igualdad de varianzas, descartamos la segunda fila que había sido añadida a la tabla en cada variable (“Igualdad de varianzas no asumida”).

En la quinta columna se muestra la Significatividad. En este T-Test, la hipótesis nula ( $H_0$ ) de cada variable corresponderá a la igualdad de ellas tanto en el grupo Patisiran como Inotersen. Por tanto:

- $H_0$  (1) = Valor de la escala NIS al inicio del tratamiento es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.
- $H_0$  (2) = Valor de la escala NIS al final del tratamiento es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.
- $H_0$  (3) = Valor de CMAP al inicio del tratamiento es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.
- $H_0$  (4) = Valor de SNAP al inicio del tratamiento es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.
- $H_0$  (5) = Valor de CMAP al final del tratamiento es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.
- $H_0$  (6) = Valor de SNAP al final del tratamiento es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.
- $H_0$  (7) = Valor de Sudoscan al inicio del tratamiento es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.
- $H_0$  (8) = Valor de Sudoscan al final del tratamiento es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.
- $H_0$  (9) = Valor de la escala Norfolk al inicio del tratamiento es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.
- $H_0$  (10) = Valor de la escala Norfolk al final del tratamiento es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.

Al observar la columna de Significatividad para estos valores, se evidencia una  $p > 0,05$  en todas las variables mencionadas, por lo que se aceptan las diferentes  $H_0$  con un 95% de fiabilidad.

Por tanto, podemos concluir con que tanto las varianzas como las diferentes escalas seleccionadas son iguales en ambos grupos, tratados con Patisiran y con Inotersen.

De igual manera al análisis anterior mediante T-Test en referencia a las escalas, también se han comparado diferentes variables cardiacas según el tratamiento pautado (por un lado, un grupo pacientes con Patisiran y por otro lado con Inotersen).

**Estadísticas de grupo**

Grupo	N	Media	Desviación Estándar	Err.Est.Media
Grosor máx VI	Patisiran	15	11,60	3,04
	Inotersen	7	15,14	4,14
Grosor máx POSTtto	Patisiran	10	12,80	3,68
	Inotersen	7	15,29	4,54
FEVI inicial	Patisiran	15	60,73	8,07
	Inotersen	7	60,14	7,10
Tamaño AI	Patisiran	15	36,13	6,09
	Inotersen	7	40,00	3,96

**Prueba para muestras independientes**

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Contraste T para Igualdad de Medias						
	F	Sign.	t	df	Sign. (2-colas)	Diferencia Media	Err.Est. de la Diferencia	Intervalo de confianza de la diferencia 95%	
								Inferior	Superior
Grosor máx VI	,82	,375	-2,27	20,00	,034	-3,54	1,56	-6,80	-,29
			-2,02	9,16	,073	-3,54	1,75	-7,49	,41
Grosor máx POSTtto	,07	,799	-1,25	15,00	,231	-2,49	1,99	-6,73	1,76
			-1,20	11,21	,255	-2,49	2,07	-7,03	2,06
FEVI inicial	,10	,752	,17	20,00	,870	,59	3,57	-6,85	8,03
			,17	13,32	,865	,59	3,40	-6,73	7,91
Tamaño AI	3,28	,085	-1,52	20,00	,143	-3,87	2,54	-9,16	1,42
			-1,78	17,46	,092	-3,87	2,17	-8,44	,70

En este caso, también todas las variables seleccionadas poseen  $p > 0,05$ , por lo que asumimos que las varianzas son iguales, en cuanto a variables cardiacas respecta. En la quinta columna se muestra la Significatividad. En este T-Test, la hipótesis nula ( $H_0$ ) de cada variable cardiaca corresponderá a la igualdad de ellas tanto en el grupo tratado con Patisiran como con Inotersen. Por tanto:

- $H_0$  (1) = El grosor máximo del ventrículo izquierdo es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.
- $H_0$  (2) = El grosor máximo del ventrículo izquierdo post-tto es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.
- $H_0$  (3) = La FEVI inicial es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.
- $H_0$  (4) = El tamaño de la aurícula izquierda es igual en tratados con Patisiran y en tratados con Inotersen.

Al observar la columna de Significatividad para estos valores, se evidencia una  $p > 0,05$  en todas las variables mencionadas excepto en el grosor máximo del ventrículo izquierdo. Por ello, se acepta  $H_0$  con un 95% de fiabilidad, que, el grosor máximo del ventrículo izquierdo post-tto, la FEVI inicial, y el tamaño de la aurícula izquierda, son iguales en ambos grupos de tratamiento.

Por el contrario, suponiendo una fiabilidad del 96%, como  $p=0,034$ , rechazamos  $H_0$  (1). Por tanto, no es igual el grosor del VI en ambos grupos de pacientes.

Podemos concluir con que tanto las varianzas como las diferentes escalas seleccionadas son iguales en ambos grupos, tratados con Patisiran y con Inotersen, exceptuando el grosor máximo del VI, donde sí se han hallado diferencias.

### 4.3. Análisis de la relación entre variables

Para el estudio de la relación entre variables cualitativas, se ha empleado el test Chi cuadrado de Pearson. El objetivo era realizar comparaciones entre dos variables dicotómicas (si el número de observaciones esperadas en todas las casillas era superior a 5), o prueba exacta de Fisher para observaciones esperadas entre 2 y 5.

**Resumen**

	Casos					
	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Tratamiento actual x Sexo del paciente	22	100,0%	0	,0%	22	100,0%

**Tratamiento actual x Sexo del paciente**

			Sexo del paciente		Total
			Varon	Mujer	
Tratamiento actual	Patisiran	Recuento	6	9	15
	Inotersen	Recuento	4	3	7
Total		Recuento	10	12	22

**Contrastes Chi-cuadrado.**

	Valor	df	Sign. Asintótica (2-colas)	Sign. Exacta (2-colas)	Sign. Exacta (1-cola)
Chi-cuadrado de Pearson	,57	1	,452		
Razón de Semejanza	,57	1	,452		
Prueba exacta de Fisher				,652	,384
Corrección de continuidad	,09	1	,770		
Asociación Lineal-by-Lineal	,54	1	,462		
N de casos válidos	22				

Para este Test de hipótesis mediante Chi-cuadrado, en el que vamos a establecer la relación del sexo del paciente con el tratamiento que llevan pautado:  $H_0$  se fundamenta en que no hay relación entre ambas variables, con una fiabilidad del 95% (en el que  $\alpha = 0,05$ ).

Por tanto, en esta primera tabla, como  $p\text{-valor} = 0,452$ , ( $> \alpha$ ), aceptamos como cierta  $H_0$ , por lo que rechazamos la relación entre el tratamiento que tienen pautado (Patisiran o Inotersen) y el sexo. Además, al haber utilizado dos variables dicotómicas, podemos observar en la tabla la Prueba exacta de Fisher, para la que se ha obtenido una significatividad de  $0,384$  ( $\alpha < 0,05$ ), que corroboraría el resultado anterior.

A continuación se utiliza test Chi-cuadrado para el estudio de la relación entre el tipo de herencia de la ATTR (materna, paterna, desconocida) y la prontitud de aparición de la misma (fenotipo early o late) y también la relación con la aparición de síntomas disautonómicos. En ambas la significación es  $> 0,05$ , por lo que no se puede aceptar una relación entre estas variables.

#### Resumen

	Casos					
	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Herencia materna, paterna o desconocida x Cuando aparecio la enfermedad	13	59,1%	9	40,9%	22	100,0%

#### Herencia materna, paterna o desconocida x Cuando aparecio la enfermedad

		Recuento	Cuando aparecio la enfermedad			Total
			Neurologico early	mixto	neurologico late	
Herencia materna, paterna o desconocida	Paterna		2	1	0	3
	Materna		5	0	5	10
Total		Recuento	7	1	5	13

#### Contrastes Chi-cuadrado.

	Valor	df	Sign. Asintótica (2-colas)
Chi-cuadrado de Pearson	4,95	2	,084
Razón de Semejanza	5,67	2	,059
N de casos válidos	13		

#### Resumen

	Casos					
	Válido		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Cuando aparecio la enfermedad x Tienen clinica disautonomica o no	22	100,0%	0	,0%	22	100,0%

#### Cuando aparecio la enfermedad x Tienen clinica disautonomica o no

		Recuento	Tienen clinica disautonomica o no		Total
			No	Si	
Cuando aparecio la enfermedad	Neurologico early		3	4	7
	mixto		1	0	1
	neurologico late		8	6	14
Total		Recuento	12	10	22

#### Contrastes Chi-cuadrado.

	Valor	df	Sign. Asintótica (2-colas)
Chi-cuadrado de Pearson	1,26	2	,533
Razón de Semejanza	1,63	2	,442
N de casos válidos	22		

En cuanto a patología cardíaca, como se muestran en los siguientes análisis, no se puede demostrar una relación entre el tratamiento en seguimiento y las diferentes afectaciones cardíacas. Esto se explica con una fiabilidad del  $\approx 95\%$ , ya que los datos obtenidos son  $\alpha > 0,05$ , por lo que la  $H_0$ , que supone no relación entre las variables, debe ser aceptada.

**Tratamiento actual x BAV al final**

			BAV al final			Total
			No	BAV 2°	BAV 3°	
Tratamiento actual	Patisiran	Recuento	13	1	1	15
		% Fila	86,7%	6,7%	6,7%	100,0%
		% Columna	65,0%	100,0%	100,0%	68,2%
		% Total	59,1%	4,5%	4,5%	68,2%
	Inotersen	Recuento	7	0	0	7
		% Fila	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% Columna	35,0%	,0%	,0%	31,8%
		% Total	31,8%	,0%	,0%	31,8%
Total		Recuento	20	1	1	22
		% Fila	90,9%	4,5%	4,5%	100,0%
		% Columna	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		% Total	90,9%	4,5%	4,5%	100,0%

**Contrastes Chi-cuadrado.**

	Valor	df	Sign. Asintótica (2-colas)
Chi-cuadrado de Pearson	1,03	2	,599
Razón de Semejanza	1,62	2	,444
Asociación Lineal-by-Lineal	,94	1	,333
N de casos válidos	22		

**Tratamiento actual x Ritmo al final**

			Ritmo al final		Total
			RS	FA o flutter	
Tratamiento actual	Patisiran	Recuento	13	2	15
		% Fila	86,7%	13,3%	100,0%
		% Columna	68,4%	66,7%	68,2%
		% Total	59,1%	9,1%	68,2%
	Inotersen	Recuento	6	1	7
		% Fila	85,7%	14,3%	100,0%
		% Columna	31,6%	33,3%	31,8%
		% Total	27,3%	4,5%	31,8%
Total		Recuento	19	3	22
		% Fila	86,4%	13,6%	100,0%
		% Columna	100,0%	100,0%	100,0%
		% Total	86,4%	13,6%	100,0%

**Contrastes Chi-cuadrado.**

	Valor	df	Sign. Asintótica (2-colas)	Sig. Exacta (2-colas)	Sig. Exacta (1-cola)
Chi-cuadrado de Pearson	,00	1	,952		
Razón de Semejanza	,00	1	,952		
Prueba exacta de Fisher				1,143	,705
Corrección de continuidad	,00	1	1,000		
Asociación Lineal-by-Lineal	,00	1	,953		
N de casos válidos	22				

**Tratamiento actual x Signos HVI en ECG**

			Signos HVI en ECG		Total
			No	Si	
Tratamiento actual	Patisiran	Recuento	13	2	15
		% Fila	86,7%	13,3%	100,0%
		% Columna	68,4%	66,7%	68,2%
		% Total	59,1%	9,1%	68,2%
	Inotersen	Recuento	6	1	7
		% Fila	85,7%	14,3%	100,0%
		% Columna	31,6%	33,3%	31,8%
		% Total	27,3%	4,5%	31,8%
Total		Recuento	19	3	22
		% Fila	86,4%	13,6%	100,0%
		% Columna	100,0%	100,0%	100,0%
		% Total	86,4%	13,6%	100,0%

**Contrastes Chi-cuadrado.**

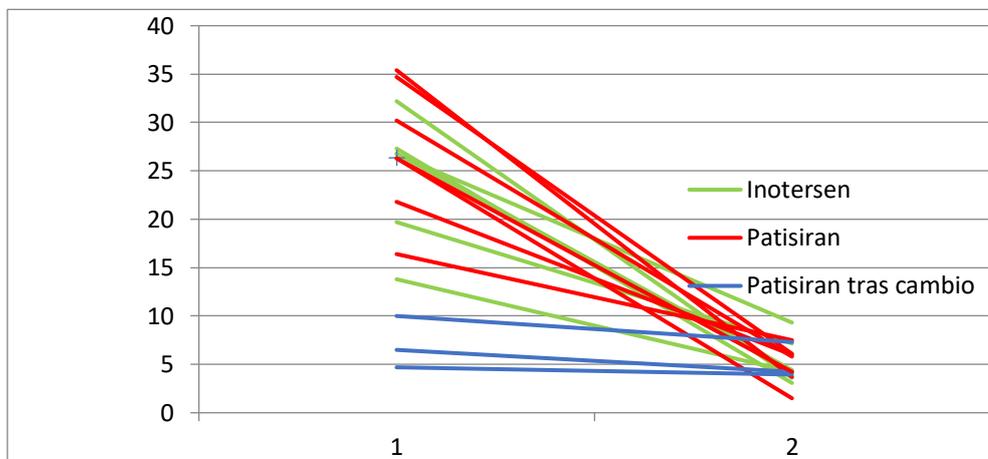
	Valor	df	Sign. Asintótica (2-colas)	Sig. Exacta (2-colas)	Sig. Exacta (1-cola)
Chi-cuadrado de Pearson	,00	1	,952		
Razón de Semejanza	,00	1	,952		
Prueba exacta de Fisher				1,143	,705
Corrección de continuidad	,00	1	1,000		
Asociación Lineal-by-Lineal	,00	1	,953		
N de casos válidos	22				

#### 4.4. Análisis de eficacia:

A continuación, para realizar el análisis comparativo pre/post tratamiento se excluyen 3 de los 22 pacientes (n=19) que se han considerado en el análisis descriptivo global, por haber recibido el tratamiento durante un periodo inferior a un año. También hay que tener en cuenta que n=15 del total habían recibido anteriormente tratamiento con Tafamidis, por lo que sus valores iniciales ya se encontraban alterados al inicio del estudio.

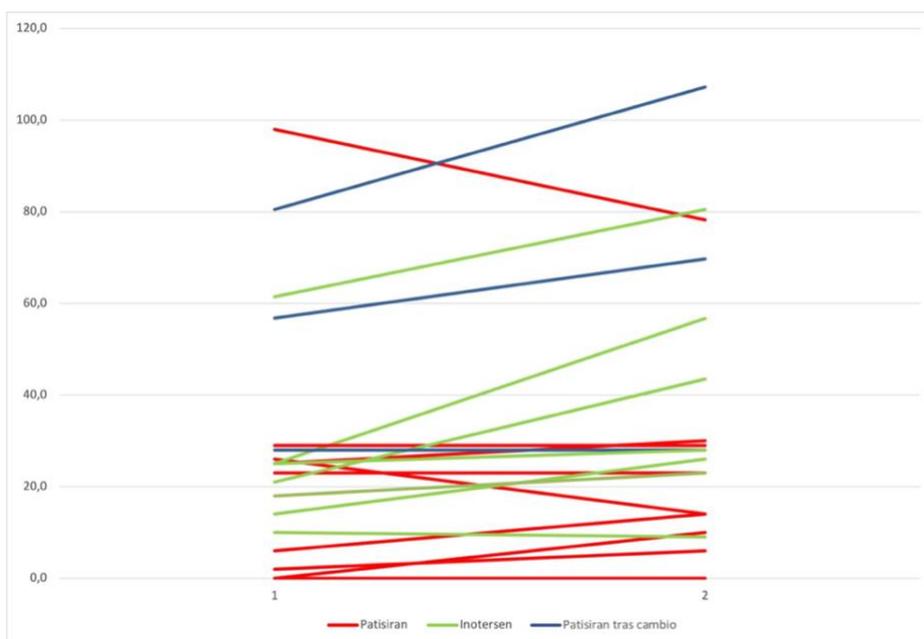
- **Reducción de los niveles de TTR**

En el siguiente gráfico podemos observar la disminución de los niveles de Prealbúmina (y por tanto de trastiretina) en sangre desde el inicio del tratamiento con ambos silenciadores hasta día de hoy. Los pacientes que figuran como “Patisiran tras cambio” poseen unos valores iniciales más bajos que el resto, ya que previamente habían sido tratados con Inotersen, por lo que sus niveles al inicio de la enfermedad ya habían sido reducidos (aún así, muestran disminución).



- **Aumento NIS inicio – evaluación final (pacientes en tratamiento durante más de un año)**

En este gráfico podemos observar la evolución de la Escala Neuropathy Impairment Score-Lower Limbs (NIS) a lo largo de los meses en tratamiento. Este valor, en contraposición al anterior (valores objetivos de prealbúmina en sangre), no sigue una distribución generalizada. Dependiendo de cada paciente, tratamiento, y punto en el que se encuentre de la enfermedad, se puede ver cómo algún paciente manifiesta mejoría, otros empeoran, y una gran parte no modifica significativamente sus puntuaciones en esta escala. Esto es debido a que está basada en las funciones motora, refleja y sensitiva (táctil, vibratoria, posicional y a la punción del primer dedo) en las extremidades inferiores, es decir, las que primero se ven afectadas en la ATTRv.

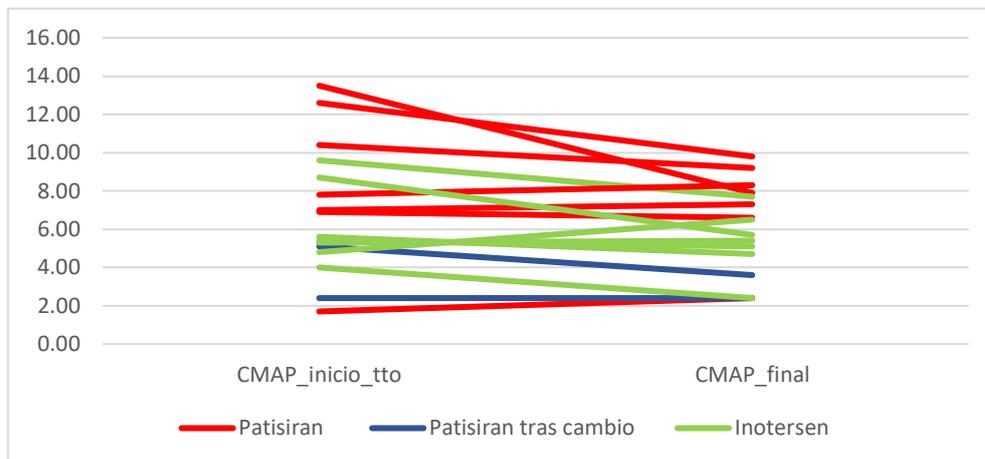


○ **% de disminución de CMAP y SNAP**

**CMAP:**

En contexto del estudio de la función de los nervios periféricos, empleando la estimulación transcutánea de los nervios motores, así como el registro de los potenciales de acción desencadenados en el músculo (CMAP), se observa poca mejoría en los

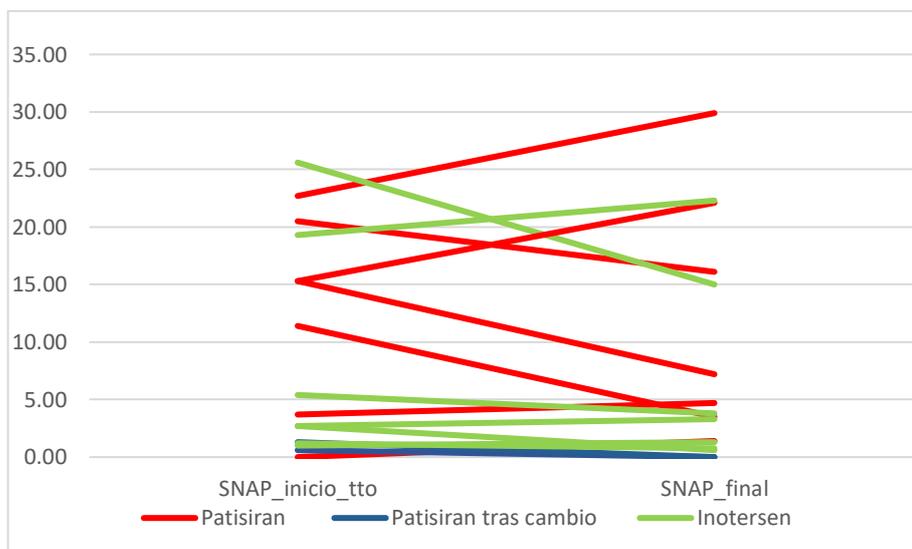
valores. Aunque tampoco existe una tendencia decreciente, los valores se mantienen relativamente estables con ambos silenciadores.



#### SNAP:

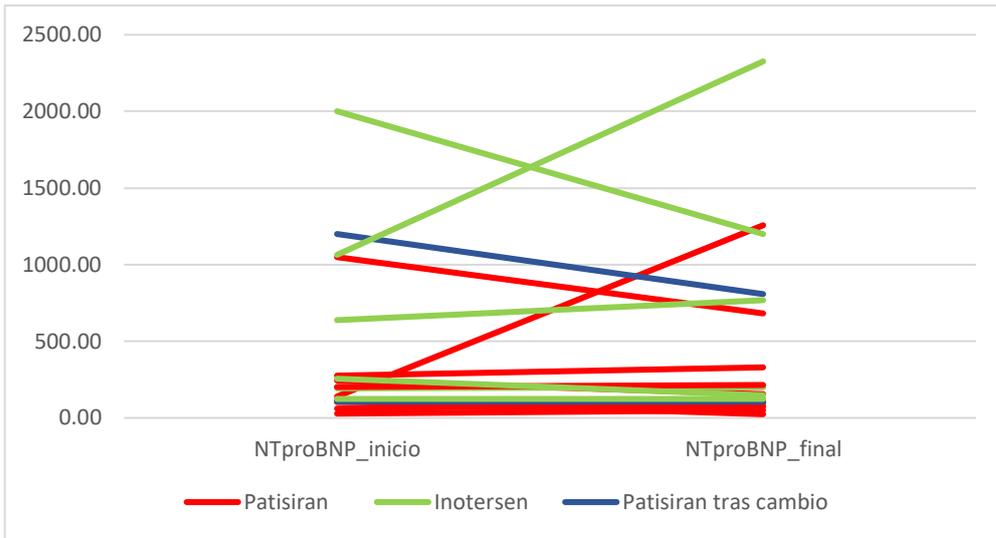
En cuanto al estudio de la función de los nervios periféricos en contexto de estimulación transcutánea sensitiva, así como el registro de los potenciales de acción en los nervios sensitivos (SNAP, sensory nerve action potential), los resultados dejaron ver variabilidad:

- Entre los pacientes tratados con Patisiran se observan n=3 pacientes (20%) con caída brusca del SNAP. Sin embargo, 2 pacientes (13,33%) de este mismo grupo manifestaron un aumento de estos potenciales de acción sensitivos con el silenciador.
- Por otro lado, los pacientes tratados con Inotersen mostraron (excepto casos puntuales) una distribución generalizada de no progresión ni mejora del valor SNAP.



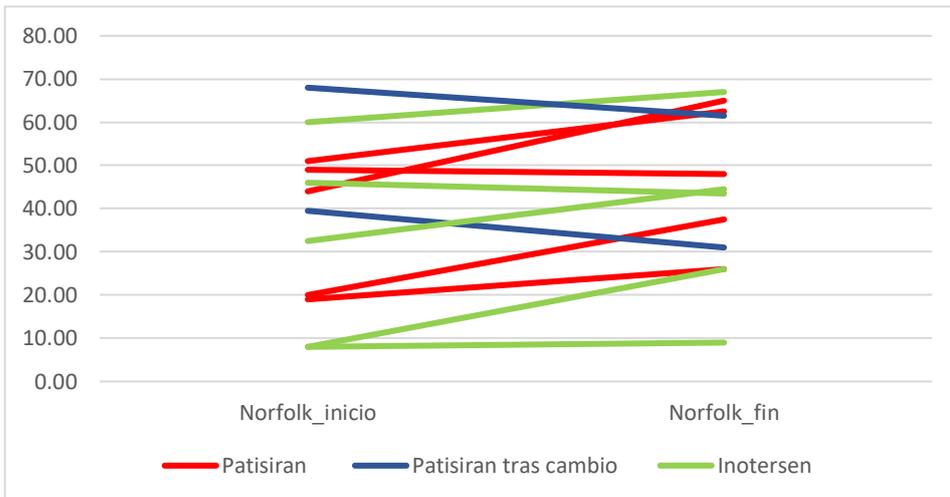
○ **Evolución niveles NT-proBNP**

Excepto dos pacientes, uno perteneciente al grupo Patisiran (6,66%) y otro al grupo Inotersen (14,28%), que han experimentado un aumento de sus niveles de NT-proBNP a lo largo de estos meses, los demás los han mantenido constantes o en disminución.



○ **Evolución escala Norfolk**

El cuestionario Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy evalúa las percepciones subjetivas de los pacientes sobre los síntomas asociados con el daño de las fibras nerviosas. Como podemos observar en la gráfica superior, todos los pacientes tratados con Inotersen o con Patisiran como primer fármaco, muestran una mejoría subjetiva de estos síntomas. Los dos pacientes que muestran un empeoramiento en la escala Norfolk coinciden con aquellos que habían sido previamente tratados con Inotersen y posteriormente con Patisiran en contexto de reacciones adversas al primero.



#### 4.5. Análisis de seguridad:

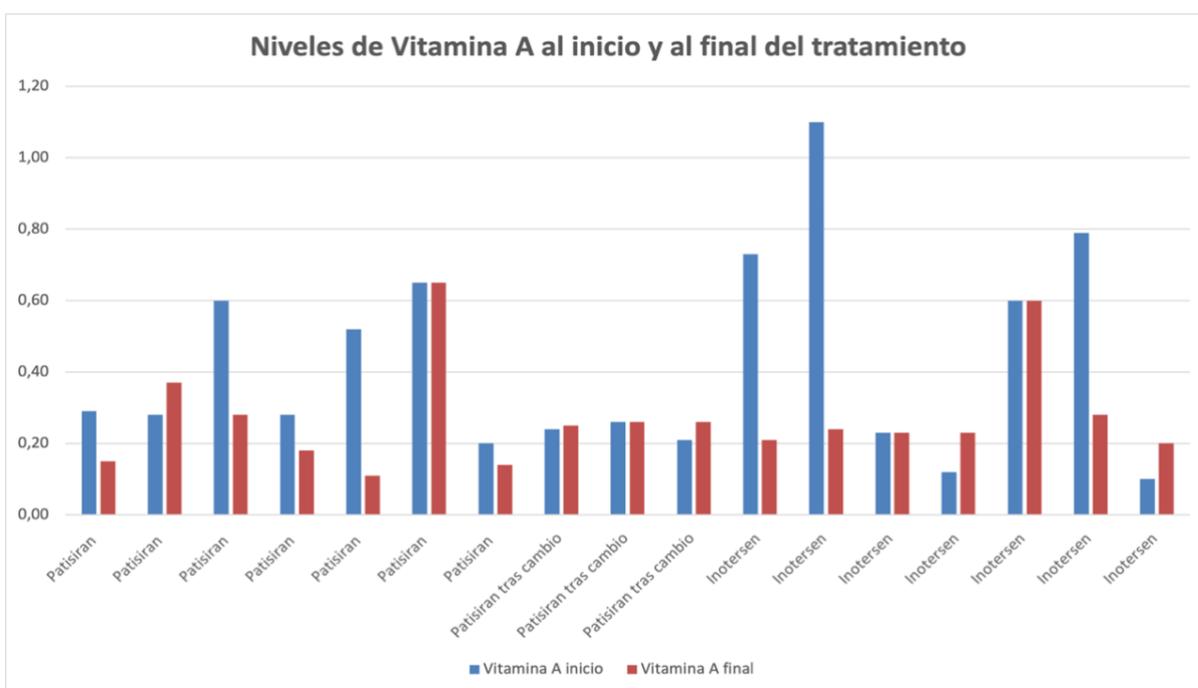
	Inotersen (n=7)	Patisiran (n=15)
<b>% Efectos adversos moderados</b>	42,85% (n=3)	0% (n=0)
<b>% Efectos adversos leves</b>	12,28% (n=1)	26,66% (n=4)

Los efectos adversos detectados en el grupo con Inotersen fueron trombocitopenia (en 3 pacientes) y hematomas en el lugar de la inyección. La trombocitopenia supuso en todos ellos el cambio de tratamiento a Patisiran.

Otro paciente experimentó reacciones “pseudogripales” tras la inyección, que se resolvieron al añadir paracetamol y un anti-H1 al menos una hora antes de la inyección, por lo que continúa en tratamiento con Inotersen.

Por otro lado, los pacientes en tratamiento con Patisiran experimentaron efectos adversos leves, principalmente reacciones locales en el lugar de infusión. Las reacciones en el lugar de infusión se dieron en n=4 pacientes, y se trataron de extravasaciones que derivaron en flebitis.

Tanto en los pacientes en tratamiento con Inotersen como con Patisiran se identificó una disminución de los niveles séricos de vitamina A asociada a la disminución de proteína transportadora de retinol (gráfico inferior), estando todos tratados con suplementos quincenales de Vitamina A. A pesar de ello, no se identificaron efectos adversos a nivel ocular relacionados con el déficit de Vitamina A en ninguno de los grupos.



## 5. Discusión:

Presento un estudio en vida real en nuestro medio sobre la eficacia y seguridad de los silenciadores génicos en nuestra población con ATTRv por la mutación Val50Met. Se trata del primer estudio de estas características en nuestro entorno. La gran mayoría de datos que disponemos sobre la eficacia y seguridad de Patisiran e Inotersen provienen de los estudios pivotaes, habiendo escasas referencias en la literatura de estudios en vida real. Al tratarse de una enfermedad infrecuente, a pesar de encontrarnos en uno de los principales focos de la ATTRv, el volumen de pacientes incluidos en el estudio es reducido, debido principalmente a las restricciones de uso de estos fármacos por su elevado coste, que se basa en el protocolo consensuado entre clínicos y farmacia.

Se ha analizado la mejoría neurológica a través de diferentes escalas utilizadas para valorar la eficacia de Patisiran e Inotersen (Sudoscan, CMAP, SNAP, Norfolk, y NIS), sin hallar diferencias estadísticamente significativas entre antes y después del tratamiento, probablemente, en relación a la baja N. No obstante, podemos afirmar que, al menos los parámetros neurológicos valorados se mantuvieron estables y no hubo empeoramiento, salvo en algunos pacientes del grupo Inotersen, que tras observar progresión, se realizó un cambio a Patisiran, con buena respuesta posterior.

Los datos obtenidos varían dependiendo del fármaco, aunque ambos disminuyen homogéneamente los niveles de prealbúmina en sangre (equivalente a la TTR circulante).

Haciendo referencia a las demás variables, escala NIS, % de disminución de CMAP y SNAP, niveles de NT-proBNP y la escala Norfolk, en contraposición a la variable anterior (valores objetivos de prealbúmina en sangre), no siguen un patrón generalizado. Dependiendo de cada paciente, tratamiento, y punto en el que se encuentra de la enfermedad, se puede ver cómo algún paciente manifiesta mejoría, otros descensos en algún ítem, y una gran parte no modifica significativamente sus puntuaciones a lo largo del seguimiento.

Estos datos los podemos comparar con el ensayo APOLLO (fase III) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de 225 pacientes con amiloidosis ATTRv. Donde después de 18 meses, el grupo tratado con Patisiran mostró una mejora de  $6,0 \pm 0,7$  puntos en la puntuación de deterioro de la neuropatía modificada (mNIS + 7), el criterio principal de valoración, mientras que la puntuación del grupo control empeoró en  $28,0 \pm 2,6$  puntos. Es de relevancia destacar la diferencia entre nuestro estudio, donde se comparan dos fármacos, y este otro, donde estudiaron las diferencias del fármaco vs placebo. (8)

Focalizándonos en la amiloidosis cardiaca, suele ser evidente en aproximadamente el 50% de los pacientes que poseen la mutación Val50Met, y es más común en la forma de inicio tardío. En la muestra de pacientes obtenida en este estudio, la afectación cardiaca ha sido aproximadamente del 63%.

Ésta se suele manifestar como una miocardiopatía restrictiva, con fracción de eyección preservada, que conduce a una insuficiencia cardiaca, o también en forma de bloqueos de conducción aurículo-ventriculares, arritmias ventriculares o incluso muerte cardíaca súbita. Podríamos encontrar patrones de ECG de bajo voltaje o más frecuentemente patrón de pseudoinfarto en las derivaciones precordiales derechas. El engrosamiento miocárdico también es una característica visible en la resonancia cardíaca.

Éstas son algunas de las variables que se han estudiado en los pacientes incluidos en este estudio; teniendo en cuenta el fármaco pautado en cada caso. Hemos observado que, el grosor máximo del ventrículo izquierdo post-tto, la FEVI inicial, y el tamaño de la aurícula izquierda, no difieren entre ambos grupos de tratamiento.

En el subestudio del APOLLO, limitado a la población con afectación cardiaca (56 % de la población del estudio), los pacientes que recibieron Patisiran mostraron una disminución significativa en el grosor medio de la pared del ventrículo, una mejoría del *strain* longitudinal global, así como una reducción significativa en el NTproBNP a los 9 y 18 meses (8). En cuanto a nuestros resultados, no hubo regresión en el grosor de la pared del ventrículo en tratados con Inotersen, y uno (n=1) de los pacientes tratados con Patisiran (n=11) comenzó con captación en gammagrafía grado 1, y retrocedió a grado 0.

Por otra parte, haciendo referencia a Inotersen, podemos mencionar el estudio de fase III NEURO-TTR, que investigó a 172 pacientes. Los pacientes que recibieron Inotersen mostraron una progresión de la enfermedad más lenta medida por el mNIS + 7 (diferencia -19,7 puntos;  $p < 0,001$ ) y un mejor desarrollo de la calidad de vida (diferencia en la puntuación Norfolk QoL-DN -11,7 puntos;  $p < 0.001$ ) (8).

Hemos podido comprobar que la seguridad del Patisiran está garantizada, y solo se ha visto afectada, de forma leve, por reacciones locales relacionadas con la perfusión. En los ensayos clínicos considerados en la ficha técnica del Patisiran (18), se recoge que  $\geq 2$  % de los pacientes notificaron rubor, lumbalgia, náuseas, dolor abdominal, disnea y cefalea. En nuestra experiencia, el 26,66% (n=4) de pacientes tratados con Patisiran experimentaron estas mismas reacciones adversas leves.

Por el contrario, Inotersen se había asociado a reducciones en el recuento de plaquetas, lo que puede provocar trombocitopenia (18). Corroborando este dato, durante este estudio, n=3 (42,85%) tuvieron que cambiar a Patisiran por aparición de trombocitopenia. Según la AEMPS se deben controlar los recuentos de plaquetas cada 2 semanas durante el tratamiento con Inotersen, y durante 8 semanas tras la interrupción del tratamiento.

En el ensayo NEURO-TT también se vio glomerulonefritis asociadas al tratamiento con Inotersen, aunque no ha sido éste el caso en esta muestra.

Por último, se ha estudiado que al reducir la proteína TTR en suero, el tratamiento con ambos fármacos produce un descenso de los niveles séricos de vitamina A, recogido en la ficha técnica de ambos fármacos. Es por ello que se les suplementa quincenalmente con Vitamina A. A pesar de ello, no se identificaron efectos adversos a nivel ocular relacionados con el déficit de Vitamina A en ninguno de los grupos.

- **Limitaciones del estudio:**

Al ser una patología infrecuente, se esperaba un número reducido de pacientes, pero aún así el número de pacientes del grupo Patisiran es significativamente mayor a los tratados con Inotersen. N=15 con Patisiran, N=7 con Inotersen.

De los N=22 pacientes reclutados, N=3 habían recibido tratamiento con ambos silenciadores (primero Inotersen, posteriormente Patisiran), y se encuentran en ambos grupos (datos de Patisiran e Inotersen). Entre ellos, N=15 habían recibido previamente Tafamidis y N=1 Diflunisal. Es por ello que los valores iniciales de algunas variables se encontraban ya alteradas, y no como les correspondería "sin tratamiento".

Existe un sesgo en la duración del tratamiento, ya que aunque n=18 pacientes están en seguimiento desde hace más de un año, cada paciente lleva con cada fármaco un tiempo diferente. Además, N=4 pacientes del grupo Patisiran llevan <1 año, por lo que no se los tuvo en cuenta en la progresión de las diferentes escalas y parámetros analíticos y cardiológicos, ya que no existían datos suficientes.

Los datos recogidos como "inicio" corresponden, en cada paciente, a cuándo comienzan con el tratamiento y los datos de "fin" los que presentaron en su último seguimiento, sin coincidir unos con otros.

## **6. Conclusión:**

La Amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv) es considerada una enfermedad rara, dada su baja prevalencia, y por ello bastante desconocida entre el colectivo médico. En los últimos años se han comercializado varios tratamientos específicos que están cambiando el manejo y pronóstico de estos pacientes. Entre ellos están los silenciadores génicos. Existe una falta estudios sobre el uso de estos fármacos (Patisiran e Inotersen), por lo que se decidió realizar un análisis sobre éste en los pacientes con ATTRv en el Hospital Universitario Son Llàtzer.

Nuestros pacientes tratados, presentaban todos polineuropatía, un 63 % afectación cardíaca y un 45 % disautonomía. La eficacia de estos fármacos queda demostrada por la estabilidad de las diferentes escalas neurológicas y del NT-proBNP, y una disminución significativa de los niveles de TTR en ambos grupos. Ambos fármacos consiguen, por tanto, detener o estabilizar la progresión de la enfermedad. Patisiran tiene un perfil de seguridad superior a Inotersen. Dicho perfil de seguridad es coincidente con el recogido en las correspondientes fichas técnicas.

## 7. Referencias bibliográficas:

1. Picken MM. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematologica* [Internet]. 2020 [consultado el 3 de enero de 2023];143(4):322-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000506696>
2. Buades-Reinés J, Raya-Cruz M, Gallego-Lezaún C, Ripoll-Vera T, Usón-Martín M, Andreu-Serra H, Cisneros-Barroso E. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Mallorca: a comparison between late- and early-onset disease. *Journal of the Peripheral Nervous System* [Internet]. Diciembre de 2016 [consultado el 29 de diciembre de 2022];21(4):352-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jns.12180>
3. Cisneros-Barroso E, González-Moreno J, Rodríguez A, Ripoll-Vera T, Álvarez J, Usón M, Figuerola A, Descals C, Montalá C, Ferrer-Nadal MA, Losada I. Anticipation on age at onset in kindreds with hereditary ATTRV30M amyloidosis from the Majorcan cluster. *Amyloid* [Internet]. 7 de julio de 2020 [consultado el 29 de diciembre de 2022];27(4):254-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1789580>
4. Diccionario de genética del NCI. (s.f.). Instituto Nacional del Cáncer. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-genetica/def/anticipacion-genetica>
5. Andrés N, Poza JJ, Martí Massó JF. Polineuropatía amiloidótica familiar I por mutación Val50Met (Val30Met) en el gen de la transtiretina. *Neurología* [Internet]. Noviembre de 2018 [consultado el 3 de enero de 2023];33(9):583-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.07.009>
6. Carroll, A., Dyck, P. J., de Carvalho, M., Kennerson, M., Reilly, M. M., Kiernan, M. C., & Vucic, S. (2022). Novel approaches to diagnosis and management of hereditary transthyretin amyloidosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp—2021–327909. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-327909>
7. 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. *European Heart Journal* [Internet]. 7 de abril de 2021 [consultado el 29 de diciembre de 2022];42(16):1554-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>
8. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Amyloidosis—the diagnosis and treatment of an underdiagnosed disease. *Deutsches Arzteblatt Online* [Internet]. 6 de marzo de 2020 [consultado el 3 de enero de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0159>
9. Garcia-Pavia, P., Rapezzi, C., Adler, Y., Arad, M., Basso, C., Brucato, A., Burazor, I. (2021), Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of

- the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*, 23: 512-526. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2140>
10. Aimo A, Castiglione V, Rapezzi C, Franzini M, Panichella G, Vergaro G, Gillmore J, Fontana M, Passino C, Emdin M. RNA-targeting and gene editing therapies for transthyretin amyloidosis. *Nature Reviews Cardiology* [Internet]. 23 de marzo de 2022 [consultado el 3 de enero de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00683-z>
  11. Gallego-Delgado, M., González-López, E., Muñoz-Beamud, F., Buades, J., Galán, L., Muñoz-Blanco, J. L., Sánchez-González, J., Ibáñez, B., Mirelis, J. G., & García-Pavía, P. (2016). El volumen extracelular detecta la amiloidosis cardiaca y está correlacionado con el deterioro neurológico en la amiloidosis familiar relacionada con la transtiretina. *Revista Española de Cardiología*, 69(10), 923–930. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.02.032>
  12. Adams y Victor. *Principios de neurología*. (2017). McGraw-Hill Interamericana.
  13. González-Moreno J, Gaya-Barroso A, Losada-López I, Rodríguez A, Bosch-Rovira T, Ripoll-Vera T, Usón M, Figuerola A, Descals C, Montalà C, Ferrer-Nadal MA, Cisneros-Barroso E. Val50Met hereditary transthyretin amyloidosis: not just a medical problem, but a psychosocial burden. *Orphanet Journal of Rare Diseases* [Internet]. 10 de junio de 2021 [consultado el 29 de diciembre de 2022];16(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01910-5>
  14. Nuvolone M, Girelli M, Merlini G. Oral Therapy for the Treatment of Transthyretin-Related Amyloid Cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 18 de diciembre de 2022 [consultado el 3 de enero de 2023];23(24):16145. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms232416145>
  15. El Hussein MT, Favell D. Pharmacological Management of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *The Journal for Nurse Practitioners* [Internet]. Noviembre de 2022 [consultado el 4 de enero de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nurpra.2022.10.009>
  16. Combarro-Eiriz, M., González-López, E., Martínez-Naharro, A., & Barge-Caballero, G. (2022). Actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico de la amiloidosis cardiaca por transtirretina. *REC: CardioClinics*. <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2022.07.006>
  17. Bonanad Lozano, C., & Pascual Figal, D. (s.f.). *Manual de Bolsillo de Diagnóstico y Manejo de Amiloidosis en el Paciente Mayor*.
  18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>