

IF-14 - SÍNDROMES AUTOINFLAMATORIOS: EPIDEMIOLOGÍA, FORMA DE PRESENTACIÓN Y TRATAMIENTO EN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

F. Nieto García¹, A. Ruiz Román², J. López Morales¹, V. Sánchez Montagut¹, M. Pérez Quintana¹, S. Rodríguez Suárez¹, J. Andreu Álvarez¹, S. García Morillo¹

¹Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Sistémicas y Minoritarias. Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. Sevilla.

²Reumatología. Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. Sevilla.

- Arostegui J. Enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias. *Reumatol Clin*; 2011; 7(1): 45-50.
- Toplap N, Frenkel J, Ozen S, Lachmann HJ, Woo P, Koné-Paut, I et al. An International registry on Autoinfl ammatory diseases: the Eurofever experience. *Ann Rheum Dis*; 2012; 71: 1177-1182.

OBJETIVOS: Describir las características clínicas, variantes genéticas de diferentes enfermedades autoinflamatorias de una cohorte de pacientes adultos con seguimiento en un hospital de 3º nivel.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se realizó un estudio descriptivo transversal de pacientes adultos en seguimiento en consultas de hospital de referencia con sospecha y/o diagnóstico de síndrome autoinflamatorio. Se caracterizaron variables clínicas, demográficas, de tratamiento. Se realizó un análisis descriptivo por subgrupo de patología, expresándose resultados en frecuencia y porcentajes y en mediana y recorrido intercuartílico (RIC). Para el análisis se utilizó el software estadístico IBM SPSS v.18

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 51 pacientes, 31 mujeres (60,8%). La mediana de edad al diagnóstico fue 28 años (RI 15-40). El tratamiento más utilizado fue colchicina (60,8%), esteroides(43,1%), FAMES (21,6%), anti IL-1 (17,6%). Por subgrupo de patologías la más prevalente con 31 casos (60,78%), 16 mujeres (51,6%) fue la fiebre mediterránea familiar (FMF) presentando 15 pacientes (48,4%) mutaciones patogénicas, 8 pacientes (25,8%) mutaciones de baja penetrancia y el resto (25,8%) polimorfismos genético. La mediana de edad al diagnóstico fue 30,6 años (RI 16-44). La clínica más frecuente fue fatiga (80,6%), elevación de reactantes de fase aguda (RFA)(71%), fiebre y mialgias (67,7%), artralgias (64%), dolor abdominal (48,4%), rash (31%), artritis (29%), linfadenopatía (29%), serositis (12,9%). Con respecto al TRAPS se diagnosticaron 10 pacientes (19,6%), 7 mujeres (70%), con una mediana de edad al diagnóstico de 26,5 años (RI 15-31,5). La clínica más frecuente fue artralgias, fatiga y mialgias (90%) con elevación de RFA, fiebre (80%), dolor abdominal (70%), rash (60%) y artritis (50%). Se evidenciaron 2 casos de mujeres (4%) con síndrome de Schnitzler, con clínica de artritis, elevación de RFA y dolor torácico (en 1 caso). Hubo 6 casos (11,8%) de enfermedad asociada a gen NOD 2 con una mediana de edad al diagnóstico de 30 años (RI 12,5-40), 4 fueron mujeres (66,7%). La clínica más frecuente fue artralgias, fiebre y mialgias(83,3%) con elevación de RFA, artritis (66,7%), dolor abdominal, aftas orales y rash (66,7%). En la enfermedad asociada a gen NLRP12 hubo 2 casos (3,9%), los dos casos fueron mujeres. La clínica más frecuente fue artralgias, artritis, fiebre, fatiga, aumento de RFA y serositis (en un caso). Hubo un caso de enfermedad asociada a gen NLRP3- (criopirinaopatía)(2%) en una mujer con fiebre y pioderma gangrenoso refractario y otro de mujer con diagnosticada de Muckle-Wells (2%) sin diagnóstico genético con clínica de sordera desde la infancia, conjuntivitis, fiebre y artritis. Hubo un caso diagnosticado de PFAPA (2%) en una mujer con fiebre, faringitis, rash y linfadenopatía. Hubo un caso no filiado en un varón.

CONCLUSIONES: Los síndromes autoinflamatorios forman parte de las enfermedades raras, debido a su baja prevalencia (menos de 5 casos/10.000 habitantes), por lo cual es difícil llegar al diagnóstico. En la mayoría de casos no existe un diagnóstico genético exacto y el conocimiento es limitado en cuanto a la correlación entre el genotipo y el fenotipo. Por otro lado es poco frecuente que haya antecedentes familiares.

ENFERMEDADES MINORITARIAS

M-02 - INFUSIÓN DOMICILIARIA DE PATISIRAN, UN FÁRMACO ARNI EN INVESTIGACIÓN PARA PACIENTES CON AMILOIDOSIS HEREDITARIA MEDIADA POR TRANSTIRETINA: ANÁLISIS DE SEGURIDAD Y ADHERENCIA

C. Mancilla Reguera¹, C. Borrachero Garro¹, F. Muñoz Beaumud¹, E. Gutiérrez Jiménez¹, A. González Macía¹

¹Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Especialidades Juan Ramón Jiménez. Huelva.

- Adams et al. *BMC Neurology* (2017) 17: 181. DOI 10.1186/s12883-017-0948-5.

OBJETIVOS: Evaluar los datos de seguridad y adherencia terapéutica en la administración domiciliar de patisiran, fármaco de administración intravenosa, como parte de un ensayo clínico de tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtirretina (AhTTR)

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio de extensión abierto, multicéntrico e internacional, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de la administración de patisiran en pacientes con amiloidosis AhTTR y polineuropatía que completaron un ensayo clínico previo con patisiran. Fueron candidatos los pacientes del estudio en fase 2 OLE y del estudio APOLLO, con independencia del tratamiento previo (patisiran o placebo). Todos los pacientes recibieron patisiran 0,3 mg/kg iv cada 3 semanas (Adams et al, 2017). En los casos permitidos por la legislación local, los pacientes pudieron recibir infusiones domiciliarias realizadas por un profesional sanitario entrenado en el protocolo y la administración de patisiran. Por protocolo, se permitieron infusiones domiciliarias una vez se hubiera administrado en el hospital al menos 3 veces en este estudio sin haber presentado EA.

RESULTADOS: A julio de 2017, se contó con datos basales de 188 pacientes (APOLLO/placebo, n=43; APOLLO/patisiran, n=120 y OLE en fase 2/patisiran, n=25). En total, 15 pacientes (8,2%) habían recibido acumuladamente 160 infusiones domiciliarias de patisiran. Los pacientes que recibieron patisiran mediante infusión domiciliar incluyeron 4 pacientes del grupo placebo y 8 del grupo de patisiran del estudio APOLLO, y 3 del estudio en fase 2 OLE. De los 15 pacientes, 14 no presentaron reacciones a la infusión con ninguna de las infusiones domiciliarias. Un paciente experimentó enrojecimiento facial leve tras varias infusiones, sin requerir ningún tratamiento médico específico; uno de estos episodios se acompañó de náuseas leves. La administración domiciliar mediante enfermería formada acorde a la patología referida permitió asegurar completa adherencia al tratamiento. Los pacientes confirmaron la comodidad y satisfacción, mediante entrevista personalizada, con este programa de tratamiento domiciliar.

CONCLUSIONES: El creciente empleo de tratamientos ambulatorios mediante el uso de los hospitales de día ha permitido mejorar el confort de los pacientes sin perjuicio de un mayor número de reacciones adversas. Este es el fundamento de plantear tratamiento intravenoso en domicilio con patisiran, fármaco en investigación en amiloidosis hereditaria por transtirretina, que comprende unas 3 horas de duración entre premedicación, infusión del fármaco y observación posterior de reacciones adversas. La ausencia de reacciones adversas graves unida a la percepción de los pacientes, ya ampliamente sujetos al ámbito hospitalario debido a pruebas diagnósticas y tratamientos, de comodidad y aumento de calidad de vida, hacen considerar esta vía como una alternativa futura de tratamientos intravenosos a largo plazo.

Los pacientes que recibieron infusiones domiciliarias de patisiran mostraron una tasa e incidencia de EA similares frente a aquellos que lo recibieron en centros hospitalarios durante el mismo periodo. Además, los pacientes que recibieron infusiones domiciliarias cumplieron con todas las administraciones programadas del fármaco. Estos datos sugieren que la infusión domiciliar, siempre que esté autorizada, puede ser una opción viable.

M-03 - PATISIRAN, UN FÁRMACO ARNI EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS HEREDITARIA POR TRANSTIRETINA (AHTTR): RESULTADOS DEL ENSAYO EN FASE 3 APOLLO

E. Gutiérrez Jiménez¹, F. Muñoz Beamud¹, C. Borrachero Garro¹, A. González Maciá¹, C. Mancilla Reguera¹

¹Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Especialidades Juan Ramón Jiménez. Huelva.

- Adams et al. BMC Neurology (2017) 17: 181. DOI 10.1186/s12883-017-0948-5.

OBJETIVOS: Describir la eficacia y seguridad de patisiran a partir de los datos del estudio en fase 3 APOLLO.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio multicéntrico internacional, aleatorizado (2: 1), doble ciego y controlado con placebo, con patisiran 0,3 mg/kg o placebo iv cada 3 semanas en pacientes con amiloidosis AHTTR con polineuropatía (Adams et al, 2017) (NCT01960348). Criterio de valoración principal: variación respecto a la situación basal en la escala de discapacidad por neuropatía mNIS+7, comparado con placebo a los 18 meses. Criterios de valoración secundarios: QOL (Norfolk QOL-DN), fuerza motora (NIS-W), discapacidad (R-ODS), velocidad de marcha (10-MWT), estado nutricional (mBMI) y función vegetativa (COMPASS-31).

RESULTADOS: Se incluyeron 225 pacientes (19 países, 4 continentes), edad media 61 años, 43% con la mutación V30M y otras 39 mutaciones TTR distintas, NIS medio 59,3 (rango: 6,0 – 141,6), 75% PND>1 (dificultad para caminar) y 56% con afectación cardíaca. A los 18 meses, la variación media de mínimos cuadrados (LS) vs. basal (IC95%) en el mNIS+7 demostró una mejoría significativa con patisiran vs. placebo: -34,0 [-39,9; -28,1] (p=9,26x10⁻²⁴). Todos los criterios de valoración secundarios mostraron una mejoría significativa favorable a patisiran vs. placebo a los 18 meses; variación media LS vs. basal [IC95%]: Norfolk QOL-DN -21,1 [-27,2; -15,0], R-DOS 9,0 (p=4,07x10⁻¹⁶), 10-MWT (m/s) 0,3 (p=1,88x10⁻¹²), mBMI (Kg/m² x albúmina (g/dl) 115,7 (8,83x10⁻¹¹) y COMPASS-31 -7,5 (p=0,0008). Patisiran se toleró bien, con una frecuencia similar de EA (96,6%; 97,4%), EA graves (36,5%; 40,3%), y muertes (4,7%; 7,8%) en los grupos de patisiran y placebo, respectivamente. Los EA notificados en ≥10% y observados con mayor frecuencia (diferencia > 5%) con patisiran fueron edema periférico y reacciones a la infusión, siendo en general ambos leves o moderados; un paciente en el grupo de patisiran suspendió el tratamiento debido a una reacción moderada a la infusión, con enrojecimiento facial.

CONCLUSIONES: La amiloidosis AHTTR es una enfermedad rara, multisistémica, de progresión rápida, potencialmente mortal, causada por una mutación del gen TTR que produce el depósito de fibrillas de amiloide en distintos órganos. Su presentación clínica, heterogénea, incluye neuropatía sensitiva, motora y vegetativa, así como afectación cardíaca, que se asocia a una morbilidad y mortalidad significativas. Patisiran, un fármaco ARNI en investigación, reduce la síntesis de TTR mutado y normal. Los prometedores resultados del ensayo clínico permiten situarlo como una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la AHTTR frente al tratamiento estándar con trasplante hepático.

APOLLO es el mayor estudio controlado en amiloidosis AHTTR. Incluyó una amplia variedad de genotipos TTR y de gravedad de la neuropatía, la mayoría con afectación cardíaca. La administración de patisiran se asoció a una mejoría significativa de la neuropatía motora, sensitiva y vegetativa, con una reducción significativa de los síntomas de la enfermedad, y con un perfil de seguridad favorable respecto a placebo.

OTROS

O-08 - UTILIDAD DE LA PET/TC EN LA ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL

N. Faro Míguez¹, J. García-Fogeda Romero¹, E. Guirao Arrabal², H. Magro García³

¹Medicina Interna. Hospital San Cecilio. Granada.

²Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

³Medicina Interna. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Fuenlabrada (Madrid).

- Landis J, Koch G. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977; 33: 159-74.

OBJETIVOS: Describir el perfil de paciente, la orientación diagnóstica y motivo de solicitud inicial de las PET/TC realizadas en el año 2017. En aquellos pacientes en los que se realizó también una TC, valorar la equivalencia diagnóstica y si la PET/TC ha aportado información al clínico añadida. Determinar en qué pacientes ha supuesto una ayuda importante al diagnóstico final.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo observacional retrospectivo.

RESULTADOS: Se incluyeron 126 pacientes a los cuales se realizó una PET/TC entre enero y diciembre de 2017. La media de edad fue de 59,46 años con una desviación típica de 15,83. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas aportó el 65,9% (83/126) de los pacientes, seguido de Medicina Interna con un 31,7% (40/126) y por último Infecciosas con un 2,4%(3/126). Más de la mitad de las PET/TC se solicitaron desde Hospitalización (74/126).

Se realizó una tomografía computerizada simple (TC) previa a la PET/TC en 82/126 pacientes (65,1%). En este grupo, los resultados de la TC fueron equivalentes a los de la PET/TC en un 54,9% (45/82); por otro lado, la PET/TC aporta información añadida al clínico sobre la TC en un 61% (50/82). Al solicitarse la PET/TC, la sospecha diagnóstica más frecuente fue la búsqueda de foco neoplásico primario/tumor oculto en 45/126 (35,7%), seguida de enfermedad autoinmune o inflamatoria no vasculítica en 25/126 (19,8%), cuadro constitucional 21/126 (16,7%), vasculitis en 16/126 (12,7%), fiebre de origen desconocido en 7/126 (5,6%), endocarditis infecciosa en 2/126 (1,6%) y otras sospechas en 10/126 (7,9%).

Finalmente, se evalúa la concordancia entre la PET/TC y el diagnóstico final. Si se analiza de forma global, los resultados son concordantes en 78/126 (61,9%) con un índice kappa de 0,57. Si estos resultados se desglosan por categorías, realizando el test de kappa en cada una de ellas, el índice de concordancia kappa y el acuerdo observado en las más representativas de ellas es de 0,48 (acuerdo observado de 79%) en aquellos con patología autoinmune (20/126), 0,61 (acuerdo observado de 84%) en ausencia de patología (25/126), 0,69 (acuerdo observado de 89%) en cuadros tumorales (23/126) y de 0,57 (acuerdo observado de 93,6%) en enfermedades infecciosas (6/126). La sensibilidad (S) en la detección de patología tumoral fue del 72% y la especificidad (E) del 95 %. Para patología infecciosa obtuvimos una S del 75% y una E del 95%. Para patología autoinmune obtuvimos una S de 47% y una E de 95%, y finalmente para descartar enfermedad obtuvimos una S de 89% y una E de 83%.

CONCLUSIONES: El número de indicaciones de la PET/TC ha incrementado notablemente. Es necesario cuantificar su rentabilidad diagnóstica ya que se trata de una prueba costosa y de limitada disponibilidad.

La principal sospecha diagnóstica o motivo para solicitar esta prueba en nuestro centro, es la búsqueda de tumor primario/oculto. Según los resultados obtenidos, la equivalencia entre la TC y la PET/TC es alta. Aporta información añadida en la mayoría de pacientes, si bien esta variable