Farmacia Hospitalaria 50 (2026) T308–T311

Farmacia HOSPITALARIA
Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
www.elsevier.es/farmaciahospitalaria

Original breve

[Artículo traducido] Calidad de vida y efectividad de vutrisiran como tratamiento para la amiloidosis hereditaria por transtirretina

Javier Corazón Villanueva* y Ana Andrea García Sacristán

Servicio de Farmacia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 10 de agosto de 2025
Aceptado el 30 de diciembre de 2025
On-line el 16 de abril de 2026

Palabras clave:
Amiloidosis
Calidad de vida
Enfermedades raras
Terapias con ARN de interferencia (ARNi).

RESUMEN

Objetivos: evaluar los cambios en la calidad de vida en pacientes con amiloidosis hereditaria por transtirretina tras iniciar vutrisirán. Los objetivos secundarios fueron la efectividad y la seguridad.
Métodos: estudio prospectivo, observacional en vida real, realizado entre noviembre de 2023 y mayo de 2024. La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario Norfolk QOL-DN al inicio y a los 6 meses del tratamiento. El análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics® y se aplicó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.
Resultados: se incluyeron 25 pacientes. La mediana de la puntuación Norfolk QOL-DN pasó de 54 (40, 5; 77,5) a 48 (32,0; 83,0) ($p = 0{,}935$). La puntuación NIS disminuyó de 41 (14,0; 70,0) a 22 (6,0; 66,5) ($p = 0{,}177$). La TTR sérica se mantuvo o se redujo a niveles indetectables en todos los pacientes. El NT-proBNP disminuyó de 464,0 a 345,0 pg/ml ($p = 0{,}518$). No se registraron eventos adversos relevantes.
Conclusión: aunque no se alcanzó significación estadística, el tratamiento permitió mantener o mejorar la calidad de vida y el estado clínico en vida real, en una población más pretratada y mayor carga de enfermedad que en ensayos clínicos. Sumado a su perfil de seguridad favorable, a su administración subcutánea sin premedicación y a su dosificación prolongada —preferidas por los pacientes— vutrisiran se perfila como una opción terapéutica prometedora. Se requieren estudios a más a largo plazo para confirmar estos hallazgos.
© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Quality of life and effectiveness of vutrisiran as a treatment for hereditary transthyretin amyloidosis

Keywords:
Amyloid neuropathies
Quality of life
Rare diseases
RNAi therapeutics

ABSTRACT

Objectives: To assess changes in quality of life in patients with rare disease hereditary transthyretin amyloidosis after initiating vutrisiran. Secondary objectives included evaluating effectiveness and safety.
Methods: Prospective, observational study, conducted in a real-world clinical setting between November 2023 and May 2024. Quality of life was assessed using Norfolk QOL-DN questionnaire at baseline and six months after treatment initiation. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics®, and the Wilcoxon signed-rank test was applied to compare outcomes.
Results: Twenty-five patients were included. The median Norfolk QOL-DN score changed from 54 (40.5; 77.5) to 48 (32.0; 83.0) after six months ($p = 0.935$). NIS scores decreased from 41 (14.0; 70.0) to 22 (6.0; 66.5) ($p = 0.177$). Serum TTR levels were maintained or reduced to undetectable levels in all patients. NT-proBNP decreased from 464.0 (102.0; 827.0) to 345.0 pg/mL (146.0; 995.0) ($p = 0.518$). No treatment-related adverse events were reported.
Conclusion: Although statistical significance was not reached, vutrisiran maintained or improved quality of life and clinical status in a real-world population that was more pretreated and had greater disease burden than the clinical trial. Combined with its favorable safety profile, subcutaneous administration, and extended dosing interval—preferred by patients—vutrisiran represents a promising therapeutic option for ATTRv amyloidosis. Long-term real-world studies are warranted to confirm these findings.
© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Véase contenido relacionado en DOI: https://doi.org/10.1016/j.farma.2025.12.010.
* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: javier.corazon@salud.madrid.org (J. Corazón Villanueva).

https://doi.org/10.1016/j.farma.2026.03.007
1130-6343/© 2026 Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La amiloidosis hereditaria por transtirretina (ATTRv) es un trastorno genético multisistémico poco frecuente, progresivo y potencialmente mortal. Está causada por variantes patogénicas del gen *TTR*. Estas mutaciones provocan un plegamiento erróneo de la transtirretina y la deposición posterior de amiloides en diversos órganos y tejidos, incluidos los nervios, el corazón, el tracto gastrointestinal y el sistema musculoesquelético[1,2]. La prevalencia estimada en la Unión Europea es de 0,14 casos por cada 10.000 habitantes, aunque en determinadas zonas, como Portugal y Suecia, es endémica y la prevalencia es más elevada[3]. La enfermedad se transmite mediante herencia autosómica dominante y la manifestación clínica suele aparecer entre la segunda y la quinta década de vida. La variante más común en Europa es Val50Met (también conocida como Val30Met)[3].

La ATTRv suele presentarse con polineuropatía sensitivo-motora y autonómica, miocardiopatía o una combinación de ambas.

En los últimos años se han aprobado varias terapias para el tratamiento de la ATTRv: los estabilizadores de la transtirretina (TTR), como el tafamidis y el diflunisal, y los inhibidores de la TTR, como los silenciadores génicos (inotersén y eplontersén) y las moléculas de siRNA (patisirán y vutrisirán)[1].

Recientemente, se ha incluido vutrisirán para el tratamiento de la polineuropatía asociada a ATTRv en estadios 1–2 de Coutinho, y su indicación se ha ampliado a la miocardiopatía[4]. Se administra por vía subcutánea en una dosis de 25 mg cada 3 meses[4].

La eficacia y la seguridad del vutrisirán se evaluaron en HELIOS-A[5], un estudio de no inferioridad en fase III que comparaba vutrisirán con patisirán (3:1) y que incluía la comparación de los pacientes tratados con vutrisirán en HELIOS-A con el grupo placebo del estudio APOLLO. El estudio APOLLO[6] fue un ensayo en fase III que evaluó la eficacia y la seguridad del patisirán frente al placebo.

En el estudio HELIOS-A[5], el vutrisirán demostró, en todos los criterios de valoración de eficacia preespecificados, mejoras estadísticamente significativas en comparación con el grupo de placebo externo del estudio APOLLO ($p = 0{,}0001$). Estos criterios de valoración incluyeron la puntuación de deterioro neuropático modificada +7 (mNIS +7), el cuestionario Norfolk de calidad de vida en neuropatía diabética (Norfolk QOL-DN), la prueba de marcha de 10 metros, el índice de masa corporal modificado (mBMI) y la escala global de discapacidad Rasch-built (R-ODS).

Además, el vutrisirán demostró no ser inferior al patisirán, con una reducción similar de los niveles séricos de la TTR en todos los subgrupos.

La evaluación de terapias innovadoras debe ir más allá de la eficacia clínica y tener en cuenta su impacto en la calidad de vida de los pacientes. En el contexto de la ATTRv, una enfermedad rara y progresiva, los resultados comunicados por los pacientes son esenciales para determinar los beneficios reales del tratamiento. Los ensayos clínicos pivotales de vutrisirán incorporan instrumentos validados como el Norfolk QOL-DN, el EuroQoL-5D y el EuroQoL-VAS.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar, en una población en la vida real, los cambios en la calidad de vida tras iniciar el tratamiento con vutrisirán mediante el Norfolk QOL-DN. Como objetivo secundario, se examinó la eficacia, la seguridad y las preferencias de los pacientes en cuanto al tratamiento con vutrisirán.

Metodología

Se trata de un estudio observacional, analítico y prospectivo que incluyó a todos los pacientes que iniciaron el tratamiento con vutrisirán para la ATTRv entre noviembre de 2023 y mayo de 2024.

Se recopilaron las características demográficas y clínicas, incluidas la edad, el sexo, el diagnóstico, el origen geográfico, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con vutrisirán, el estadio de la polineuropatía según Coutinho et al.[2], (con escala de 0: asintomático a 3: en silla de ruedas o postrado en cama), el genotipo, los tratamientos previos, los motivos de interrupción del tratamiento y la presencia de afectación cardíaca según criterios predefinidos (grosor de la pared ventricular izquierda ≥13 mm sin hipertensión arterial ni valvulopatía).

El criterio de valoración principal se midió mediante el Norfolk QOL-DN[7] al inicio del estudio y 6 meses después de iniciar el tratamiento con vutrisirán. Este cuestionario está validado y se utiliza en ensayos pivotales y en estudios de la vida real con poblaciones españolas y portuguesas, principalmente[7]. Evalúa los síntomas de la neuropatía y las actividades de la vida diaria y estima una puntuación de −4 a 136, donde las puntuaciones más altas indican una peor calidad de vida.

Los criterios de valoración secundarios recopilados al inicio del estudio y a los 6 meses incluyeron puntuaciones NIS y de discapacidad por polineuropatía (PND, por su nombre en inglés), los niveles de péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) y los niveles séricos de TTR, así como una variable exploratoria destinada a evaluar las preferencias de los pacientes en cuanto a la administración de su tratamiento frente al patisirán. El cuestionario utilizado es una adaptación personalizada del Cuestionario de Preferencias del Paciente (PPQ©)[8], utilizado en estudios clínicos como el de rituximab subcutáneo[8]. Se preguntó a los participantes acerca de sus preferencias sobre la vía de administración (intravenosa frente a subcutánea), los motivos de su elección y el grado de afectación en su vida diaria en una escala del 1 al 5, donde 5 representaba el beneficio mayor.

Los datos se extrajeron de las historias clínicas electrónicas y de los sistemas de prescripción electrónica. Los resultados se expresan como mediana o media con los correspondientes intervalos de confianza (IC) o desviaciones estándar (DE); $p < 0{,}05$. El análisis estadístico se realizó con SPSS Statistics® y la prueba de rangos con signo de Wilcoxon se utilizó para comparar los resultados.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación del hospital y se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes.

Resultados

Un total de 27 pacientes iniciaron el tratamiento con vutrisirán durante el periodo de estudio. Uno rechazó participar en el estudio y otro falleció, por lo que quedaron 25 pacientes para el análisis. Las características demográficas y clínicas basales se resumen en la tabla 1.

Todos, salvo uno de los pacientes, habían recibido al menos un tratamiento previo. Nueve habían recibido tratamiento con tafamidis. En todos estos casos, el tratamiento se interrumpió debido a la progresión o empeoramiento de la enfermedad, excepto en un paciente que interrumpió el tratamiento con tafamidis debido a toxicidad gastrointestinal. Además, 16 pacientes provenían de tratamiento previo con patisirán y 1 con inotersén. La razón principal para realizar el cambio fue la comodidad del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con vutrisirán, la mediana de la puntuación inicial en el cuestionario Norfolk QOL-DN fue de 54 (40,5; 77,5). Tras 6 meses de tratamiento, la mediana fue de 48 (32,0; 83,0). Dicha reducción no se consideró estadísticamente significativa ($p = 0{,}935$). En la figura 1 se muestran gráficamente estos resultados y los análisis de subgrupos, basados en el tratamiento previo con inhibidores de la TTR.

En cuanto a la vía de administración preferida, los 15 encuestados prefirieron la vía subcutánea. Los principales motivos, compartidos por todos, fueron la comodidad del tratamiento, el ahorro de tiempo en el hospital y la frecuencia de la dosificación. En cuanto al impacto de este nuevo método de administración en la vida diaria, la puntuación media fue de $4{,}0 \pm 0{,}8$.

En términos de eficacia, después de 6 meses de tratamiento, se logró una reducción o mantenimiento de la TTR sérica en niveles indetectables en todos los pacientes. Antes de iniciar el tratamiento con vutrisirán, 14 pacientes ya tenían niveles indetectables de TTR sérica; de ellos, 13 habían recibido previamente patisirán y uno,

Tabla 1
Características basales y clínicas de los pacientes tratados con vutrisirán

Variable	N = 25
Edad (años), media ± DE	66 ± 12
Hombres, n (%)	14 (56,0)
Origen geográfico, n (%)	
Europa	23 (92,0)
Sudamérica	2 (8,0)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento con vutrisirán (años), media ± DE	6 ± 3
Estadio de Coutinho, n (%)	
I	12 (48,0)
II	13 (52,0)
Genotipo, n (%)	
Val30Met	13 (52,0)
Ser97Tyr	3 (12,0)
Otros	9 (36,0)
Tratamiento específico previo, n (%)	
Sí	24 (96,0)
No (sin tratamiento previo)	1 (4,0)
Tratamiento previo con estabilizadores de TTR, n (%)	
Tafamidis	15 (56,0)
Diflunisal	3 (12,0)
Tratamiento previo con inhibidores, n (%)	
Patisirán	15 (60,0)
Inotersén	1 (4,0)
Puntuación en deterioro neuropático (NIS), n (%)	
<50	14 (56,0)
50–100	8 (32,0)
>100	3 (12,0)
Escala PND (discapacidad por polineuropatía), n (%)	
I	9 (36,0)
II	4 (16,0)
IIIA	7 (28,0)
IIIB	5 (20,0)
NT-proBNP (pg/ml) mediana-IC	464,0 (102,0; 827,0)
Afectación cardíaca, n (%)	20 (80,0)

DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

tafamidis. Por otra parte, 11 pacientes presentaban niveles detectables de TTR, la mayoría de ellos había sido tratados con tafamidis ($n = 9$), uno había recibido inotersén y otro patisirán.

La mediana de la NIS al inicio del estudio fue de 41 (14,0; 70,0) y de 22 (6,0; 66,5) después de 6 meses ($p = 0{,}177$). La mediana de NT-proBNP al inicio del estudio fue de 464,0 pg/ml (102,0; 827,0) y de 345,0 pg/ml (146,0; 995,0) a los 6 meses, con una variación no significativa ($p = 0{,}518$).

Por último, no se notificaron acontecimientos adversos relevantes durante el periodo de seguimiento.

Discusión

Aunque los resultados no alcanzaron significación estadística, no se observó ningún deterioro en la calidad de vida ni indicios de inestabilidad clínica.

En nuestra cohorte, la reducción media fue de −1,5 ± 18,1, en comparación con la −3,3 ± 1,7 observada a los 9 meses en el grupo de vutrisirán del estudio HELIOS-A[5]. El análisis de subgrupos reveló que la mejora en la calidad de vida fue más pronunciada en los pacientes sin tratamiento previo con inhibidores de la TTR, aunque incluso en estos casos se mantuvo la estabilidad. Dada la naturaleza de este estudio en un contexto de la vida real, los hallazgos son especialmente importantes.

En el ensayo HELIOS-A, los cambios en la escala Norfolk QOL-DN se evaluaron mediante la comparación con un grupo placebo y la mayoría de pacientes no habían recibido tratamiento previo, mientras que casi todos los pacientes en nuestra cohorte habían recibido tratamiento previo y un 60,0% había sido tratado previamente con un inhibidor de la TTR. Además, nuestros pacientes eran de mayor edad, la duración de la enfermedad era más larga y presentaban una mayor carga de enfermedad que los del grupo de vutrisirán en el estudio HELIOS-A, donde la proporción con valores de NIS ≥ 50 era del 34,6% frente al 44,0% en nuestra cohorte, y la afectación cardíaca era menor (44,3% frente a 80,0%).

En conjunto, estas diferencias sugieren un reducido margen de mejora en la calidad de vida en nuestra población.

En cuanto a la eficacia, las variables relacionadas con la neuropatía y la miocardiopatía se estabilizaron o mostraron cierta mejora, aunque sin alcanzar significación estadística. La reducción de la TTR sérica refleja la eficacia biológica y se ha asociado con la respuesta neurológica[9]. En nuestro estudio, vutrisirán indujo niveles indetectables de TTR en pacientes sin tratamiento previo con patisirán; en aquellos pretratados con patisirán o inotersén, el fármaco consiguió niveles indetectables en quienes no los habían alcanzado previamente o mantuvo los niveles indetectables en quienes ya los presentaban. Estos hallazgos respaldan los resultados del ensayo HELIOS-A, que demuestran la no inferioridad de vutrisirán frente a patisirán.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen el tamaño reducido de la muestra, algo inherente en enfermedades raras, y un período de seguimiento más corto que el realizado en los ensayos pivotales. No obstante, como se ha señalado anteriormente, el margen de mejora esperado en nuestra cohorte era menor que en dichos estudios y, por tanto, un seguimiento extendido era menos crítico para detectar cambios significativos.

La amiloidosis ATTRv sigue un curso clínico agresivo, caracterizado por una rápida progresión y una disminución de la capacidad

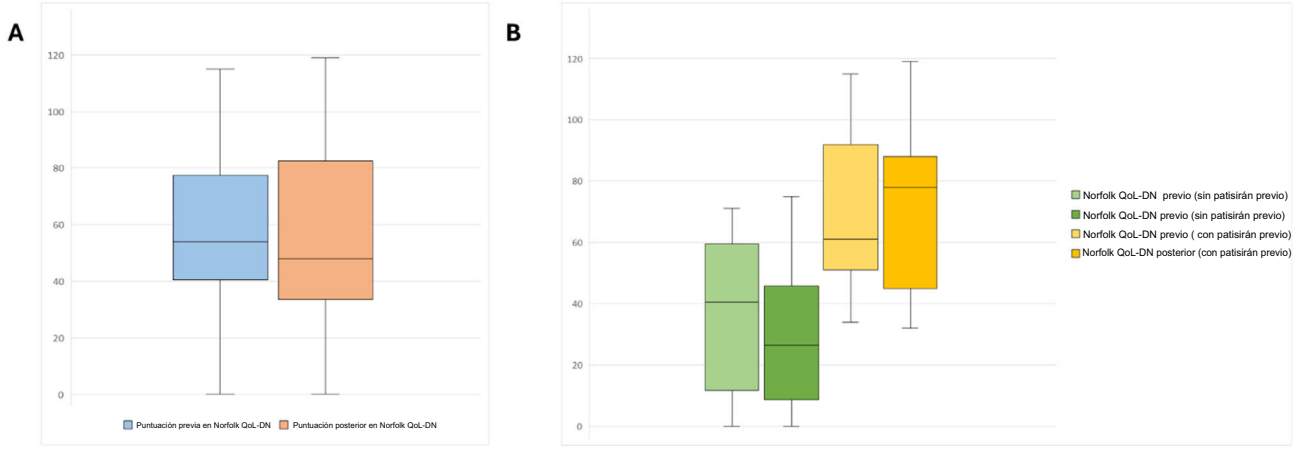

Figura 1. A) Diagrama de caja que ilustra el cambio en las puntuaciones basales de Norfolk QOL-DN después de 6 meses del inicio del tratamiento con vutrisirán en todos los pacientes y B) estratificado por tratamiento previo con estabilizadores de TTR.

funcional[10,11]. El hecho de que tanto los grupos de placebo en los ensayos clínicos como en la historia natural de la enfermedad se haya documentado un empeoramiento significativo de la calidad de vida, pone de relieve la necesidad de intervenciones tempranas y eficaces[10]. En este contexto, la evaluación de la calidad de vida de los pacientes es esencial y los farmacéuticos hospitalarios desempeñan un papel importante a la hora de evaluar la calidad de vida y las preferencias de los pacientes, mediante la integración de desenlaces clínicos con notificaciones de los pacientes para generar evidencia de la vida real.

Vutrisirán ha demostrado su potencial tanto en el ensayo HELIOS-A como en nuestra cohorte, donde mejoras modestas o la estabilización en los desenlaces reportados por los pacientes pueden representar un beneficio clínico significativo y contribuir a mejorar o mantener la calidad de vida. Además, el perfil de seguridad de vutrisirán, su administración subcutánea sin premedicación y un intervalo entre dosis más largo, preferido por los pacientes, contribuyen a mejorar la comodidad[12] y, en consecuencia, la calidad de vida. Este fármaco representa una opción terapéutica prometedora para el tratamiento de la ATTRv, aunque para confirmar estos hallazgos se necesitan estudios a largo plazo en vida real.

Financiación

Los autores declaran que no recibieron financiación específica para este trabajo.

Declaración de contribución de autoría CRediT

Javier Corazón Villanueva: Writing – review & editing, Writing – original draft, Validation, Data curation, Conceptualization. **Ana Andrea García Sacristán:** Writing – original draft, Validation, Supervision, Conceptualization.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Adams D, Sekijima Y, Conceição I, et al. Hereditary transthyretin amyloid neuropathies: advances in pathophysiology, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol*. 2023;22(11):1061–1074. doi:10.1016/S1474-4422(23)00334-4.
2. Ando Y, Coelho T, Berk JL, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;20(8):31. doi:10.1186/1750-1172-8-31.
3. Andrés N, Poza JJ, Martí Massó JF. Polineuropatía amiloidótica familiar por mutación Val50Met (Val30Met) en el gen de la transtiretina. *Neurologia*. 2018;33(9):583–589. doi:10.1016/j.nrl.2016.11.004.
4. Amvuttra® (Vutrisiran) [Ficha técnica]. .ALNYLAM NETHERLANDS B.V. 2025. [consultado 22 Ene 2025]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_en.pdf.
5. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2023;30(1):1–9. doi:10.1080/13506129.2022.2091985.
6. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018;379(1):11–21. doi:10.1056/NEJMoa1716153.
7. Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, et al. Norfolk QOL-DN: Validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*. 2014;19(2):104–114. doi:10.1111/jns5.12059.
8. Rummel M, Kim TM, Aversa F, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of rituximab among patients with untreated CD20+ diffuse large B-cell lymphoma or follicular lymphoma: results from a prospective, randomized, open-label, crossover study (PrefMab). *Ann Oncol*. 2017;28(4):836–842. doi:10.1093/annonc/mdw685.
9. Obici L, Mussinelli R. Current and emerging therapies for hereditary transthyretin amyloidosis: strides towards a brighter future. *Neurotherapeutics*. 2021;18(4):2286–2302. doi:10.1007/s13311-021-01154-y.
10. Inês M, Coelho T, Conceição I, Ferreira L, de Carvalho M, Costa J. Health-related quality of life in hereditary transthyretin amyloidosis polyneuropathy: a prospective, observational study. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):67. doi:10.1186/s13023-020-1340-x.
11. Obici L, Mussinelli R. Current and emerging therapies for hereditary transthyretin amyloidosis: strides towards a brighter future. *Neurotherapeutics*. 2021;18(4):2286–2302. doi:10.1007/s13311-021-01154-y.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Informe de Posicionamiento Terapéutico de Vutrisirán (Amvuttra®) en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina. 2023. [consultado 25 Mar 2025]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-195-Amvuttra-vutrisiran.pdf.