

Volanesorsén, esperanza terapéutica para el síndrome de quilomicronemia familiar

Volanesorsén, therapeutic hope for family chylomicronemia syndrome

Cristina Trigo Barros, Ruth Boente Varela, Ángel Martínez González, Manuel De Sas Fojón

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Ribera, Hospital POVISA. Vigo.

ABSTRACT

Objective: To reduce severe hypertriglyceridaemia and episodes of pancreatitis in patients with familial chylomicronemia syndrome (FCHS), in whom the response to diet and triglyceride (TG) lowering treatment has not been sufficient.

Method: A 46-year-old woman diagnosed with genetically confirmed FFCS, with heterozygous presence of two variants and very severe elevation of triglycerides (≥ 2000 mg/dL), multiple admissions for acute pancreatitis since the age of 19, with associated side effects such as pancreatoprive Diabetes Mellitus with need for insulin and severe hepatic steatosis with grade I fibrosis diagnosed by liver biopsy. Given the intolerance to fibrates and insufficient response to diet and high doses of ω -3 fatty acids, we started treatment with Volanesorsén.

Result: After 6 admissions for acute pancreatitis from January to April 2020, treatment with Volanesorsén was started on 7 August. Platelets at the start of treatment were $283 \times 10^3/\text{mm}^3$ and triglycerides 1878 mg/dL. Platelet monitoring was performed every 2 weeks and at all times the figure remained $>140 \times 10^3/\text{mm}^3$. The treatment was well tolerated and after three months, the targets for continuing Volanesorsén were reached, reducing TG by more than 25% and reaching 624 mg/dL with platelets in the normal range.

Conclusion: Volanesorsén is indicated as an adjunct to diet in adult patients with genetically confirmed FQS at high risk of pancreatitis, in whom the response to diet and triglyceride-lowering treatment has not been sufficient.

Keywords: hypertriglyceridaemia, chylomicronemia, acute pancreatitis.

RESUMEN

Objetivo: Reducción de la hipertrigliceridemia severa y episodios de pancreatitis en pacientes con síndrome de quilomicronemia familiar (SQF), en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos (TG) no ha sido suficiente.

Material y método: Mujer de 46 años diagnosticada de SQF confirmado genéticamente, con presencia en heterocigosis de dos variantes y con elevación muy grave de triglicéridos (≥ 2000 mg/dL), múltiples ingresos por pancreatitis agudas desde los 19 años, con efectos colaterales asociados como Diabetes Mellitus pancreatopriva con necesidad de insulina y esteatosis hepática severa con fibrosis grado I diagnosticada por biopsia hepática. Ante la intolerancia a fibratos e insuficiente respuesta a la dieta y altas dosis de ácidos grasos ω -3, iniciamos tratamiento con Volanesorsén.

Resultado: Tras 6 ingresos por pancreatitis aguda desde enero hasta abril de 2020, el 7 de agosto inicia tratamiento con Volanesorsén. Plaquetas al inicio del tratamiento de $283 \times 10^3/\text{mm}^3$ y triglicéridos 1878 mg/dL. Se realizó una monitorización plaquetaria cada 2 semanas y en todo momento la cifra se mantuvo $>140 \times 10^3/\text{mm}^3$. El tratamiento fue bien tolerado y tras tres meses, se alcanzan los objetivos para poder continuar con Volanesorsén, reduciendo los TG más del 25% y alcanzando 624 mg/dL con plaquetas en rango de la normalidad.

Conclusión: Volanesorsén está indicado como complemento a la dieta en pacientes adultos con SQF confirmado genéticamente y con riesgo alto de pancreatitis, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente.

Palabras clave: hipertrigliceridemia, quilomicronemia, pancreatitis aguda.

OBJETIVO

La lipoproteinlipasa (LPL) es una enzima implicada en el metabolismo de las lipoproteínas. Es la encargada de hidrolizar triglicéridos que circulan en quilomicrones y en VLDL (lipoproteína de muy baja densidad), liberando ácidos grasos libres. Para actuar necesita como cofactor a apo C-II.

La deficiencia de LPL o apo C-II se asocia a hipertrigliceridemia grave¹.

La quilomicronemia familiar es un síndrome autosómico recesivo, con elevación grave de los TG (1.000-2.000 mg/dL [11,2-22,4 mmol/l]) o muy graves (≥ 2.000 mg/dl [22,4 mmol/l]), capaces de inducir pancreatitis aguda y que se producen en pacientes con defectos en los genes que codifican la LPL, o en menor frecuencia, otras proteínas necesarias para la función de la LPL como son la apoC-II o apoA-V.

Es una enfermedad rara cuya prevalencia oscila entre 1-9 de cada 1.000.000 de habitantes y el 25% manifiestan síntomas durante el primer año de vida².

Las principales manifestaciones clínicas son dolor e hinchazón abdominal y digestiones lentas. También pueden presentar xantomas (50% de los pacientes), hepatomegalia, esplenomegalia y diabetes tipo 3. Se han descrito también síntomas neurológicos (depresión y pérdida de memoria) y *lipemia retinalis*^{3,5}.

La pancreatitis aguda (PA) es la complicación más grave derivada de las altas cifras de triglicéridos. Es la tercera causa de PA tras el alcohol y la litiasis biliar. La prevalencia de PA secundaria a SQF se estima en un 67%, la mortalidad oscila entre 5-6% y en los pacientes de alto riesgo puede llegar al 30%^{2,4}.

No está claro que la gravedad de la pancreatitis esté directamente relacionada con las cifras de triglicéridos. La actividad de la lipasa pancreática, la eficiencia para eliminar los ácidos grasos séricos y la extensión del daño pancreático subyacente son también importantes. El objetivo del tratamiento de la PA es mantener cifras de TG <500 mg/dL (5.6 mmol/L), para evitar pancreatitis necrotizante con fallo mul-

tiorgánico. El objetivo a largo plazo es prevenir la pancreatitis manteniendo cifras de TG <1.000 mg/dL (11,2 mmol/L), mediante la adherencia estricta a medidas higiénico-dietéticas como es la dieta pobre en grasas (por debajo del 10-15% de las calorías diarias), alimentos ricos en ácidos grasos esenciales, vitaminas liposolubles y evitar los azúcares. Los fármacos de primera línea son los fibratos y se pueden asociar ácidos grasos ω -3⁵.

En un elevado porcentaje de pacientes con SQF, el tratamiento convencional no consigue controlar los niveles de triglicéridos. Es en estos casos donde se puede utilizar Volanesorsén, siempre que se cumpla al menos una de las siguientes circunstancias: homocigoto confirmado o heterocigoto compuesto o heterocigoto doble para las mutaciones conocidas con pérdida de función en los genes que causan el tipo 1 (como LPL, APOC2, GPIHBP1 o LMF1); o bien demostrar actividad de LPL en plasma posterior a la administración de heparina \leq 20% de lo normal.

Volanesorsén es un oligonucleótido antisentido diseñado para inhibir la formación de la apoC-III, proteína que regula el metabolismo de los TG y el aclaramiento hepático de los quilomicrones y de otras lipoproteínas ricas en TG. La unión selectiva de Volanesorsén al ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de la apoC-III causa la degradación del ARNm. Esta unión impide que se traduzca la proteína apoC-III, lo que elimina a un inhibidor del aclaramiento de los TG y activa el metabolismo por una vía independiente de las LPL.

Volanesorsén se presenta como 285 mg de solución inyectable (1,5 mL de volumen) en jeringuilla precargada que el propio paciente se inyecta por vía subcutánea. Inicialmente la dosis es semanal y a los 3 meses se reducirá la frecuencia a una dosis cada 2 semanas.

Sin embargo, el tratamiento se suspenderá en pacientes con una reducción de la concentración en suero de TG <25% o si dicha concentración no baja de 22.6 mmol/L, tras 3 meses de tratamiento semanal.

Tras 6 meses de tratamiento, se considerará aumentar la frecuencia de administración a 285 mg por semana si la respuesta es insuficiente en lo que respecta a la reducción de los TG en suero, y siempre que el número de plaquetas esté dentro del intervalo de lo normal. Si tras 9 meses de tratamiento no se logra reducción adicional significativa de los TG, se volverá a la pauta de 285 mg cada 2 semanas. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia son trombocitopenia y reacción en el lugar de inyección.

Antes de iniciar el tratamiento, se hará un recuento plaquetario, con monitorización cada 2 semanas.

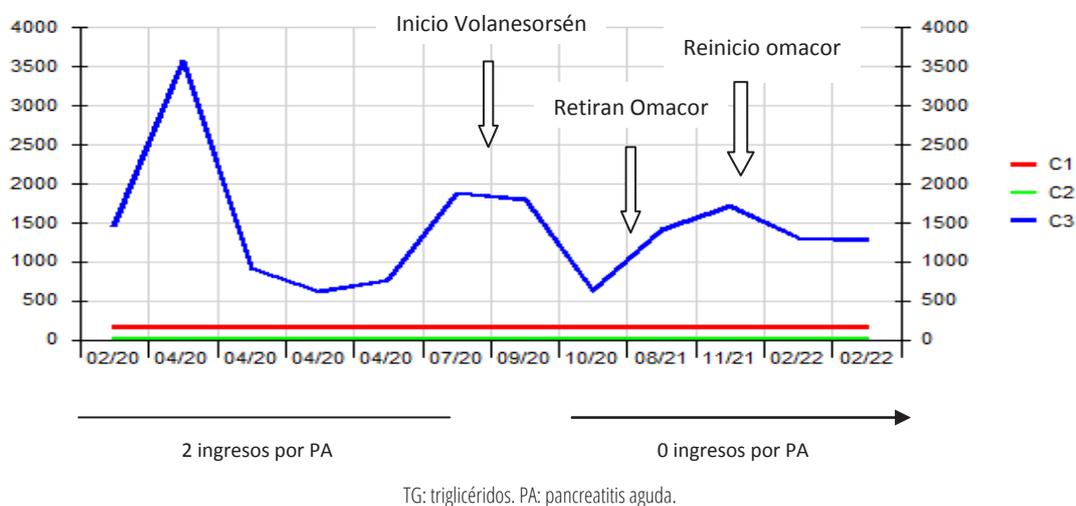
No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal leve a moderada y en grave no hay datos de seguridad ni de eficacia. No hay estudios del uso de este fármaco en pacientes con insuficiencia hepática pero no se metaboliza por la vía citocromo P450. No se ha establecido la seguridad y eficacia en menores de 18 años y, aunque los datos son limitados para mayores de 65 años, no es necesario ajustar la dosis⁵.

MATERIAL Y MÉTODO

Paciente de 46 años diagnosticada de hipertrigliceridemia severa en la infancia. Padre afecto pero sin estudio genético. Hermanos de la paciente sanos.

El primer ingreso por PA es a los 19 años. Desde entonces ingresos de repetición, inicialmente uno al año pero desde 2016 media de 3 episodios/año. La primera valoración por nuestro servicio es en febrero de 2020, tras ingresar por pancreatitis aguda con esteatonecrosis extraglandular secundaria a hipertrigliceridemia severa con triglicéridos de 3573.2 mg/dL. Dado los antecedentes personales de la paciente (Diabetes Mellitus pancreatopriva con necesidad de insulina; esteatosis hepática severa con fibrosis grado I diagnosticada por biopsia hepática; hipertrigliceridemia severa desde la infancia-adolescencia; ineficacia e intolerancia de los fármacos de primera línea) y 5 ingre-

Figura 1. Evolución de cifras de TG previo a inicio de Volanesorsén y relación con episodios de PA.



TG: triglicéridos. PA: pancreatitis aguda.

En 2020 los niveles de TG estaban por encima de 1000 mg/dL salvo durante los episodios de PA que tras ayuno mejoraban. Tras iniciar Volanesorsén los niveles basales de TG descienden y la paciente no tiene nuevos episodios de PA. Los niveles de TG son más bajos cuando se asocia Omacor.

Los resultados de los estudios de laboratorio realizados por PA desde agosto a diciembre de 2019, solicitamos estudio genético detectándose en el gen LPL una variante patogénica c.644 G>A p.(Gly 215Glu) y otra probablemente patogénica c.686A>C p.(Tyr233Ser), mediante secuenciación masiva con el secuenciador NextSeq™ (Illumina). La variante patogénica se encuentra descrita en las bases de datos clínicas HGMD (CM900162) y ClinVar (ID: 1522) como variante patogénica. Aparece anotada en la base de datos dbSNP (rs118204057) y en la base de datos de frecuencia poblacional gnomAD (0,06%). La variante probablemente patogénica no se encuentra descrita en bibliografía ni en las bases de datos clínicas y poblacionales consultadas. Los predictores bioinformáticos (SIFT, MutationTaster y Polyphen-2) estiman que el cambio tiene un efecto patogénico. En la misma posición, también ha sido reportada la variante c.698A>G p.(Tyr233Cys) como patogénica. Basándonos en estos datos la variante se clasifica como Variante Probablemente Patogénica.

Ante estos resultados, pudo ser diagnosticada de Hiperquilomicronemia familiar y se decidió iniciar tratamiento con Volanesorsén en un programa de atención temprana (PAT), ya que en ese momento no estaba aprobado su uso. Se hizo con autorización previa del Servicio Galego de Saúde (SERGAS), la Comisión de Farmacia y con la propia aceptación de la paciente con firma de consentimiento informado.

El 7 de agosto de 2020 inicia tratamiento con Volanesorsén, previo estudio analítico (función renal normal; no proteinuria; transaminasas hepáticas elevadas; bilirrubina total, directa e indirecta normal; hemograma normal). Las plaquetas al inicio del tratamiento son de $283 \times 10^3/\text{mm}^3$ y triglicéridos 1878 mg/dL. La dosis inicial de Volanesorsén es de 285 mg, 1.5 mL una vez por semana, con buena tolerancia al fármaco, buen manejo por parte de la paciente y con mejoría clínica evidente, con resolución de la epigastralgia crónica que presentaba tras la ingesta, con tolerancia de alimentos que retirara de su dieta por este motivo (verduras crudas, comidas grasas), desaparición de hinchazón abdominal, pirosis y flatulencias. Se realizó una monitorización plaquetaria cada 2 semanas y en todo momento la

cifra se mantuvo $>140 \times 10^3/\text{mm}^3$, salvo en enero de 2022 que bajó a $128 \times 10^3/\text{mm}^3$ con recuperación de cifras a la semana. Durante 3 meses se mantuvo la dosis semanal y posteriormente 285 mg cada 2 semanas. Manteniendo actualmente esta dosis.

RESULTADO

Tras inicio de Volanesorsén, la calidad de vida de la paciente ha mejorado considerablemente, con resolución total de la clínica digestiva que presentaba y resolución absoluta de los problemas laborales relacionados con los múltiples ingresos anuales.

Su perfil glucémico mejoró, necesitando menos unidades de insulina. Antes de empezar el tratamiento estaba con insulina Glargina 32 UI al día con glucemia media estimada de 140 mg/dL y A1C de 7%, con requerimientos actuales de 10 UI al día, A1C de 5.9% y glucemia media estimada de 122.6 mg/dL.

Las transaminasas hepáticas se normalizaron tras el inicio de tratamiento.

Las cifras de triglicéridos mejoraron considerablemente, alcanzando un valor mínimo de 624 mg/dL a los tres meses de inicio de Volanesorsén, con ascensos puntuales de hasta 1878 mg/dL. Este hecho lo asociamos al no uso conjunto con omacor (ácidos grasos ω -3), por problemas en la dispensación de este, no obstante no se han producido nuevos episodios de pancreatitis aguda tras inicio del tratamiento a pesar de esas elevaciones puntuales de triglicéridos. (Figura 1)

En ningún momento presentó proteinuria, deterioro de la función renal o hepática y las plaquetas siempre estuvieron por encima de $140 \times 10^3/\text{mm}^3$. (Figura 2)

Figura 2. Los niveles de plaquetas se mantienen en todo momento por encima de $140 \times 10^3/\text{mm}^3$ tras inicio de Volanesorsén.



CONCLUSIÓN

Volanesorsén es un fármaco útil para evitar los episodios de pancreatitis agudas en pacientes adultos con SQF confirmado genéticamente, en quienes la respuesta a la dieta y al tratamiento de reducción de triglicéridos no ha sido suficiente, independientemente del descenso de las cifras de triglicéridos. Se ha observado un mayor descenso de los niveles de triglicéridos cuando se asocian ácidos grasos ω -3.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses ni financiación alguna.

FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

ASPECTOS ÉTICOS

Los participantes del estudio han dado su consentimiento para participar en el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. ec-europe – ISBN 978-84-606-8570-8 – 29/11/2021.
2. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *J Clin Lipidol.* 2018;12(4):908-19.
3. Brahm AJ, Hegele RA. Chylomicronaemia: current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(6):352-62.
4. Ficha técnica Waylivra (Volanesorsén) [internet]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/waylivra-epar-product-information_es.pdf.
5. J.L. Witztum, D. Gaudet, S.D. Freedman, V.J. Alexander, A. Digenio, K.R. Williams, et al. Volanesorsén and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *Bruckert N Engl J Med.* 2019;381:531-42.