

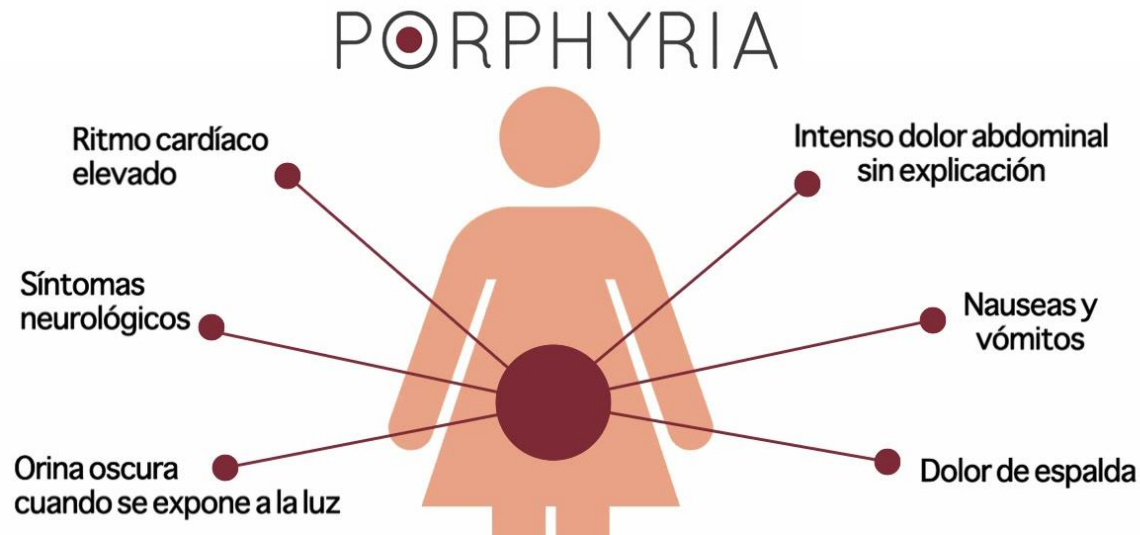
Tratamiento con givosiran en paciente con porfiria aguda intermitente

Miguel Ángel Martínez Ibáñez.

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

- Déficit de porfobilinógeno deaminasa.
- Excreción aumentada de PBG y ALA (PBG > ALA).
- Principal manifestación: deterioro del sistema nervioso autónomo. Polineuropatía.



PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

- **Origen hepático:** Productos intermedios hepáticos. Se manifiestan por lo general en la vida adulta.
- Sintomatología nerviosa.

Tipo de herencia/gen locus	Porfirias agudas	Incidencia	Edad de presentación	Aspectos importantes
Autosómica dominante 11q24.1-q24.2	Porfiria Aguda Intermitente (PAI)	0,5-1 por 100.000* * La AEP informa de casos familiares en Murcia.	Segunda a cuarta década de la vida, muy rara antes de la pubertad.	Es la más común de las porfirias agudas; ataques agudos neurológicos pero sin síntomas cutáneos.

CRISIS AGUDA DE PORFIRIA (CAP)

- A. **sintomatología neurovisceral:** dolor abdominal, náuseas, vómitos y constipación.
- B. **neuropatía periférica ascendente** (paresia o parálisis)
- C. **disfunción autonómica:** hipertensión, taquicardia e hiponatremia.
- D. **síntomas psiquiátricos:** ansiedad, agitación, depresión, psicosis aguda, manía, alucinaciones, convulsiones, encefalopatía y coma.

- El dolor abdominal se presenta en el 90% - 95% de las crisis.
- La taquicardia y orina oscura en casi el 80%.

CASO CLÍNICO: RESUMEN

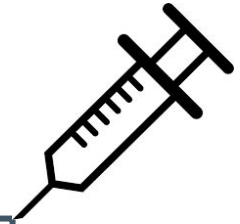
- Mujer de 32 años diagnosticada de porfiria aguda intermitente (PAI) en junio de 2017 tras varias consultas en puerta de urgencias por CAP.
- La mayoría de las mismas coinciden con el inicio de la menstruación.
- Síntomas: dolor abdominal, náuseas, vómitos, dolor de miembros inferiores y dolor a nivel renal izquierdo.
- La paciente desarrolló insuficiencia renal aguda, de leve a moderada.



ANTECEDENTES

- Mujer de 32 años, sin alergias medicamentosas conocidas.
- Fumadora de 5 cigarrillos/día.
- No hábito enólico (desde el diagnóstico de la enfermedad). No hipertensión arterial. Ciclo menstrual de 24-26 días.
- Su madre es portadora de la enfermedad, asintomática. Ningún otro familiar portador.

PRUEBAS DE VALORACIÓN OBJETIVAS Y SUBJETIVAS



Diagnóstico:

- Estudio genético: mutación en heterocigosis 669-698 en el gen HMBS (porfobilinógeno deaminasa).
- Porfobilinógeno en orina al diagnóstico: 4,51 mg [0-3,4 mg/24 horas]
- Ácido aminolevulínico en orina al diagnóstico: 1,12 mg [< 7 mg/24 horas]

Post-tratamiento:

- Porfobilinógeno en orina en julio/20 : 1,49 mg
- Ácido aminolevulínico en orina en julio/20: 0,68 mg

HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA Y MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

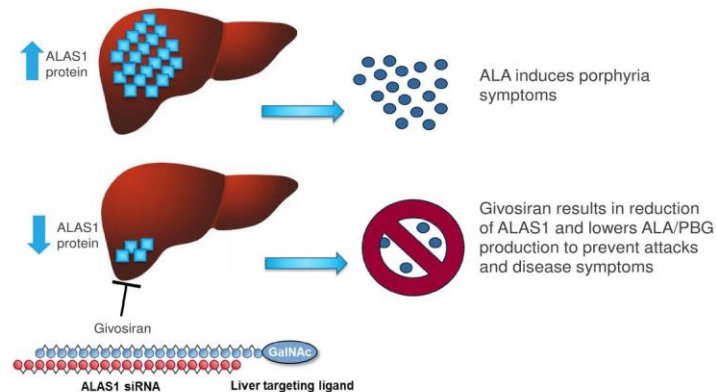
- Tratamiento con hemina intravenosa a dosis de 3mg/kg/día (156 mg) durante 4 días tras la instauración de las crisis. A partir de 7^a CAP, reservorio subcutáneo de hemina.
- Suero glucosado hipertónico hasta mantenimiento de glucemia por encima de 100 mg/dl durante las crisis.
- Tratamiento con givosiran a 2,5 mg/kg (128 mg) por vía subcutánea una vez al mes, comenzando en noviembre de 2020.
- Hidroxil B1-B6-B12

Givlaari[®]

- **Givosiran:** Ácido ribonucleico pequeño de interferencia (ARNip)
- Degradación del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para el ácido aminolevulínico sintasa 1 (ALAS1).
- Indicación: Porfiria hepática aguda en mayores de 12 años.

Therapeutic Hypothesis for Givosiran, an Investigational RNAi Therapeutic for AHPs

Reduction of Liver ALAS1 Protein to Lower ALA and PBG



Givlaari©

- Posología: 2.5 mg/kg 1 vez al mes.
- ↑ Transaminasas: interrumpir y reanudar a 1.25 mg/kg.
- No es necesario ajuste por función renal o hepática
- Vía subcutánea.

A-122230:

5' Cms-Ams-Gm-Am-Am-Am-Gf-Am-Gf-Um-Gf-Um-Cf-Um-Cf-Am-Um-Cm-Um-Um-Am-L96 3'

A-122227:

3' Ums-Gms-Gm-Uf-Cm-Uf-Um-Uf-Cm-Uf-Cm-Af-Cm-Af-Gm-Af-Gm-Uf-Am-Gf-Afs-Afs-Um 5'

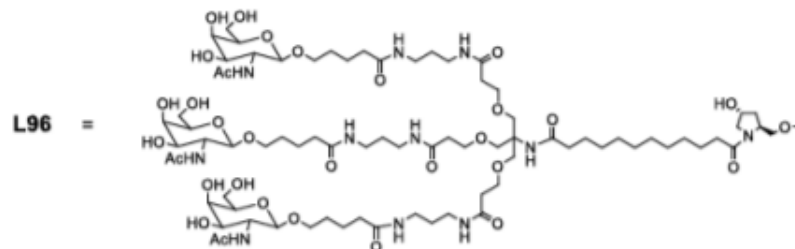
ALN-60519

Af, Cf, Gf, Uf = 2'-F ribonucleosides

Am, Cm, Gm, Um = 2'-OMe ribonucleosides

'-' (hyphen) = 3'-5' phosphodiester linkage sodium salt

• '-' (hyphen) = 3'-5' phosphorothioate linkage sodium salt



CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para el medicamento GIVLAARI® en el tratamiento de la porfiria hepática aguda intermitente, en pacientes adultos que deberán cumplir los dos criterios siguientes:

- i. Paciente con ≥ 2 crisis en los últimos 6 meses.*
- ii. Paciente con niveles de ALA o PBG en orina ≥ 4 veces el límite superior del rango normal [ULN] y síntomas crónicos.*

En el caso de pacientes en tratamiento crónico con hemina deberán cumplir la condición de paciente con niveles de ALA o PBG ≥ 4 veces el límite superior del rango normal [ULN] y síntomas crónicos y/o historial de ≥ 4 crisis al año.

La elección entre GIVLAARI® y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

Givosiran

- se inició tratamiento con givosiran en noviembre de 2020. Preparado en servicio de farmacia.
- Dosis: 2.5 mg/kg (128 mg) por vía subcutánea una vez al mes.
- Desde el inicio no ha presentado CAP.
- EA: náuseas y sensación presincopeal.



CONTRIBUCIÓN DEL FARMACÉUTICO

- I. Gestión de compra del medicamento y custodia del mismo en el servicio de farmacia.
- II. Dosificación en campana de flujo laminar dentro de la sala blanca del servicio de farmacia para preservar la esterilidad del medicamento, haciendo más eficiente el tratamiento y, por tanto, más accesible para los pacientes.
- III. Evaluación de la eficacia y seguridad del mismo, así como de su coste/efectividad a la hora de su utilización en el ámbito hospitalario.
- IV. Validación de la prescripción médica del medicamento, comprobando tanto dosis e intervalo terapéutico como vía de administración.