

Amiloidosis hereditaria por Transtiretina Val50Met: no solamente un problema médico, también una carga psicosocial

Autores: Juan González-Moreno, Aina Gayà-Barroso, Inés Losada-López, Adrián Rodríguez, Teresa Bosch-Rovira, Tomás Ripoll-Vera, Mercedes Usón, Antoni Figuerola, Cristina Descals, Carles Montalà, María Asunción Ferrer-Nadal y Eugenia Cisneros-Barroso.

Orphanet Journal of Rare Diseases volume 16, Article number: 266 (2021). Publicado el 10 de junio.

RESUMEN

Contextualización

La Amiloidosis hereditaria por Transtiretina (AhTTR) es una enfermedad heterogénea con una clínica que puede variar según la zona geográfica y la mutación en el gen de la Transtiretina. Los síntomas de la AhTTR-Val50Met son principalmente neuropáticos y progresan hasta la discapacidad total y la muerte en la mayoría de los pacientes no tratados, en un plazo de 10-15 años desde el diagnóstico.

El daño neurológico también puede ir acompañado de alteraciones gastrointestinales, cardiomiopatía, nefropatía y/o depósitos oculares. Por lo tanto, la enfermedad está asociada a un alto grado de discapacidad del paciente.

Entonces, conseguimos describir la carga psicosocial asociada a la AhTTR en un grupo de pacientes, portadores asintomáticos de la mutación Val50Met, familiares y cuidadores del foco endémico de la enfermedad Mallorca a través de un cuestionario que aborda diversos aspectos relacionados con la carga psicosocial.

Realizamos un estudio observacional, descriptivo, transversal y multicéntrico con el fin de analizar la prevalencia del impacto auto reportado de la AhTTR en su vida cotidiana. Así como el autoconocimiento, el miedo y la carga relacionada con la enfermedad.

El cuestionario se distribuyó durante las consultas externas de seguimiento en el Hospital Universitario de Son Llàtzer y durante las reuniones organizadas por la Asociación Balear de la Enfermedad de Andrade. Estas reuniones fueron atendidas también por sujetos seguidos en el Hospital Universitario de Son Espases, sus cuidadores y familiares. Los cuestionarios fueron autocompletados. Los investigadores no realizaron ninguna intervención. 85 sujetos completaron el cuestionario: 61 portadores de la mutación Val50Met y 24 familiares y/o cuidadores.

RESULTADOS

Nuestro estudio reveló que, aunque la mayoría de la población estudiada había tenido contacto con la AhTTR a través de sus familiares afectados, existía todavía una falta de información

relacionada con el diagnóstico de la enfermedad. Miedo al resultado del test genético y los problemas psicológicos fueron comunes en nuestra población. Además, la enfermedad tuvo un impacto más fuerte en la vida diaria de nuestros pacientes que de nuestros portadores asintomáticos. Los síntomas autonómicos fueron la principal causa de carga para los familiares y cuidadores.

CONCLUSIÓN

Los resultados de nuestro cuestionario demostraron una alta carga psicosocial asociada a la AhTTR-Val50Met en nuestra zona.

INTRODUCCIÓN

La AhTTR, formalmente conocida como Polineuropatía Amiloidótica Familiar (PAF), se caracteriza por el depósito de fibras de amiloide derivado de la acumulación de conformaciones inestables de la proteína Transtiretina (TTR) [1]. Más de 120 mutaciones en el gen de la TTR han sido descritas. De estas, la Val50Met (V50M) es la variante más común en pacientes con Amiloidosis hereditaria por Transtiretina con Polineuropatía (AhTTR-PN) como principal manifestación [2]. V50M es también la variante más frecuente en los dos focos más grandes de España: Mallorca y Valverde del Camino, donde la AhTTR es considerada endémica [3, 4].

La AhTTR se presenta de muchas formas y muestra una considerable variedad de síntomas entre individuos y a lo largo de las localizaciones geográficas [1]. Los órganos afectados son los nervios, el sistema gastrointestinal, el corazón, riñones y ojos. Los síntomas de la AhTTR-V50M son principalmente neuropáticos e incluyen neuropatía periférica (sensitiva y motora) y neuropatía autonómica. La enfermedad neurológica es frecuentemente asociada a afectación gastrointestinal, cardiomiopatía, manifestaciones oculares a causa de los depósitos de amiloide en los ojos y nefropatía [5].

El diagnóstico de la AhTTR en estadios iniciales es esencial para tratar a tiempo y detener la progresión de la enfermedad. El diagnóstico temprano sigue siendo un reto, ya que los diagnósticos erróneos a menudo retrasan el diagnóstico [6, 7, 8, 9, 10, 11]. A día de hoy, todavía existe un significativo retraso en el diagnóstico de la AhTTR, especialmente en individuos que no tienen identificada una historia familiar de la enfermedad debido a la penetrancia incompleta del gen, mutaciones inusuales o padres diagnosticados erróneamente [6, 7, 8, 11, 12].

Debido a la progresión y muchas veces a la naturaleza fatal de la enfermedad y su herencia, la enfermedad puede tener un inmediato y fuerte impacto psicosocial en las vidas de los pacientes y de sus familiares desde el diagnóstico de la enfermedad, incluso en aquellos portadores asintomáticos informados de la mutación patogénica [13].

La enfermedad se manifiesta en la edad adulta y es crónica, con un curso progresivo que puede durar más de una década. Por lo tanto, el debut de la enfermedad puede afectar significativamente la vida tanto de los pacientes como de sus familiares, socioeconómicamente

y en términos de planes familiares, como ya se ha descrito en el caso de otras enfermedades crónicas [14].

Por consiguiente, el objetivo de este estudio ha sido describir la carga psicosocial asociada a la AhTTR en cuanto a aspectos personales, sociales y familiares en un grupo de pacientes, portadores V50M asintomáticos, familiares y cuidadores del foco endémico mallorquín de la enfermedad.

MÉTODOS

Diseño y validación del estudio

Este ha sido un estudio observacional, descriptivo, transversal y multicéntrico. En ningún caso, la decisión de los investigadores ha interferido en este estudio en cuanto a la atención o el tratamiento médico más adecuado para cada paciente. El estudio ha sido aprobado por el comité ético (aprobación número: IB3463/17) de las Islas Baleares antes de empezar el reclutamiento de los pacientes.

Población y muestra del estudio

Los participantes admitidos fueron pacientes de 18 años o mayores con una mutación en el gen de la TTR documentada y familiares y cuidadores quienes les acompañan normalmente a la consulta de AhTTR del servicio de medicina interna del Hospital Universitario de Son Espases, o en las reuniones organizadas por la Asociación Balear de la Enfermedad de Andrade, en las que también atendieron pacientes procedentes del Hospital Universitario de Son Espases. Fueron excluidos los individuos que no podían firmar el consentimiento informado. Los pacientes con AhTTR y sus familiares que aceptaron participar en el estudio, fueron reclutados desde enero de 2019 hasta diciembre de 2019.

Cuestionarios

Los participantes encuestados respondieron un cuestionario con un máximo de 51 preguntas, las cuales fueron preparadas de acuerdo con los cuestionarios previamente publicados para la AhTTR [15]. Este cuestionario incluyó cuestiones sobre las características demográficas, duración de la enfermedad y estadio relacionado con la capacidad ambulatoria, el tipo de mutación, la historia familiar, la propia percepción de ansiedad o depresión y la influencia de la enfermedad en la vida cotidiana y en los ingresos.

En el caso de los cuidadores, el cuestionario valoró ítems como son el tiempo destinado a cuidar al paciente con AhTTR, los cambios en la vida laboral a causa del impacto del cuidado del paciente y el impacto de la enfermedad en la economía del hogar.

Asimismo, se registró la mutación de los pacientes, la edad actual, el sexo, el estado civil, el número de hijos y la situación profesional, así como si los pacientes se consideraban portadores

o sintomáticos. En el caso de los sintomáticos, el estadio, la edad de debut, la edad de diagnóstico (si procede) y la herencia materna o paterna también fueron registradas.

El cuestionario fue presentado por un solo investigador y, después se proporcionó la firma de un consentimiento informado, fue completado por el participante sin ninguna ayuda.

Análisis estadístico

El estudio descriptivo ha sido realizado para investigar el impacto de la enfermedad en las variables personales, sociales y familiares incluidas en el estudio. Todas las variables categóricas son expresadas en números y porcentajes. No todas las preguntas fueron respondidas por los participantes. Los porcentajes reportados se han calculado a partir del número de encuestados que han respondido a cada ítem. Además, el análisis de las diferencias entre las poblaciones definidas por las variables secundarias recogidas como son el estadio de la enfermedad, la edad y el sexo fueron realizadas utilizando el Test exacto de Fisher.

RESULTADOS

Finalización del cuestionario

En total, 85 personas completaron el cuestionario. De ellos, 34 (40.0%) fueron pacientes sintomáticos, 22 (64,7%) en estadio I de la enfermedad y 12 (35,3%) en estadio superior o mayor. El cuestionario también fue completado por 27 portadores asintomáticos (31,8%) y 24 familiares/cuidadores (28,2%) (Tablas 1, 2).

Tabla 1 Características descriptivas de la muestra

	Asymptomatic carriers (N = 27)	ATTRv patients (N = 34)
Sex (female)	16 (59.2)	15 (44.1)
Age (> 50 years)	11 (40.7)	23 (67.6)
Marital status		
Married or unmarried partner	13 (48.1)	22 (64.7)
Divorced	1 (3.7)	2 (5.8)
Widowed	3 (11.1)	3 (8.8)
Single	10 (37.0)	7 (20.6)
With children	15 (55.5)	24 (70.6)
Education level		
No formal education	0 (0)	1 (2.9)
Primary or secondary school level	14 (51.8)	19 (55.8)
Job training	6 (22.2)	8 (23.5)
Bachelor's degree or higher	7 (25.9)	6 (17.6)
Working situation		
Active	16 (59.3)	6 (17.6)
Retired	6 (22.2)	19 (55.8)
Sick leave	1 (3.7)	3 (8.8)
Unemployed	0 (0)	3 (8.8)
Student	4 (14.8)	2 (5.9)

Results are expressed as number and percentage

Tabla 2 Características demográficas de los familiares/cuidadores (n=24)

	N (%)
Sex (female)	14 (58.3)
Age (> 50 years)	14 (58.3)
Marital status (n = 24)	
Married or unmarried partner	22 (91.6)
Divorced	1 (4.5)
Single	1 (4.5)
With children	19 (79.2)
Education level (n = 22)	
Primary or secondary school level	13 (59.1)
Job training	6 (27.3)
Bachelor's degree or higher	3 (13.6)
Working situation (n = 21)	
Active	10 (47.6)
Retired	7 (33.3)
Unemployed	3 (14.3)
Student	1 (4.8)
Caregiver's illness (n = 22)	
Yes	5 (22.7)
No	17 (77.3)

Results are expressed as number and percentage

Pacientes con AhTTR-V50M y portadores asintomáticos

Las principales características de la población V50M (n=61) están resumidas en la tabla 1.

Historia familiar

La mayoría de los participantes (43 de 57; 75,4%) tuvo alguna experiencia con la enfermedad antes de recibir su propio diagnóstico, principalmente a través de padres afectados (21 de 57; 36,8%) u otro miembro de la familia (18 de 57; 31,6%). La enfermedad se ha manifestado en 34 de 61 padres de los participantes entrevistados (55,7%). Los padres afectados fueron la madre para 14 de los 34 participantes (41,2%) y el padre por 20 (58,8%). La mayoría de los participantes fueron mayores de 25 años cuando debutó la enfermedad en sus padres (21 de 34; 61,8%). Además, 16 de los 34 padres enfermos (47,0%) fallecieron. La mayoría de los participantes quienes perdieron a sus padres con AhTTR (12 de 16; 75%) fueron mayores de 25 años cuando sus padres fallecieron. La mayoría de los participantes no cuidaron de sus padres (35 de 54; 64,8%), probablemente porque sus padres no necesitaron de cuidados (solo 3 de los 35 [8,6%] padres de estos participantes que no eran cuidadores de sus padres fallecieron a causa de la enfermedad). Además, la mayoría no necesitó la ayuda de un cuidador (94,4%).

Conocimiento de su propia enfermedad

En la mitad de los pacientes incluidos en el estudio, el diagnóstico fue realizado entre 5 y 10 años antes del estudio. Aunque la mayoría de los participantes tenían familia afectada por la enfermedad, solo 8,2% (5 de 61) del total de la muestra marcó su estatus y se identificó como familiar de otros pacientes. Entre los 27 portadores asintomáticos, 14 (51,8%) suponen que tienen polineuropatía. Además, 20 de estos participantes (74,1%) respondió a la pregunta relacionada con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad.

Diagnóstico

La mayoría de los participantes (32 de 50; 64%) indicaron que habían tenido acceso al consejo genético, motivados en gran medida por la historia familiar (23 de 32; 71,9%) o por sus médicos (7 de 32; 21,8%). Solo 2 de los 32 participantes que recibieron consejo familiar (6,3%) lo solicitaron directamente.

Los restantes 18 de los 50 participantes (36%) quienes respondieron que no habían tenido acceso a un consejo genético accedieron al test genético directamente a través de su consulta médica regular. Miedo de conocer el resultado del test genético fue experimentado por 26 de 53 participantes (49,1%). La mayoría de los participantes (49 de 53; 92,4%) recibieron el resultado del test genético menos de 6 meses después de la recogida de la muestra.

Impacto de la enfermedad

Cuando se preguntó si y cómo la enfermedad había afectado sus vidas, 19 de 56 participantes (33,9%) respondieron que la enfermedad había afectado sus planes de estudios y de trabajo. En 13 de los 54 participantes encuestados (24,1%), la enfermedad había impactado sus planes familiares mientras 9 de los 55 participantes (16,4%) sintió que la enfermedad había alterado sus relaciones con los amigos. En 17 de los 57 participantes (29,8%) quienes completaron el cuestionario, la enfermedad había tenido un impacto económico. La enfermedad tuvo un mayor impacto en todas las áreas valoradas en pacientes que en portadores asintomáticos ($p < 0.05$). Solo 8 de los 54 participantes entrevistados (14,8%) recibieron ayudas estatales, aunque ninguno describió que tipo de ayuda.

Para aquellos en los que los planes familiares se vieron afectados por la enfermedad ($n=13$), 6 (46,1%) pudieron tener hijos con el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) y 4 (30,8%) decidieron no tener hijos después del diagnóstico de la enfermedad.

Aunque casi la mitad de la población del estudio pertenecía a una asociación de pacientes, ésta no era el principal recurso de información sobre la enfermedad. Más de un tercio de la población encuestada usaba más de una fuente de información; 40 de 58 participantes (69,0%) identificó a sus médicos como su principal fuente de información mientras 22 (37,9%) especificó sus propios familiares.

Alrededor de 15 de los 57 participantes (26,3%) reportó problemas psicológicos o psiquiátricos relacionados con el diagnóstico de la enfermedad o con la detección de la mutación de la enfermedad. Las mujeres fueron más propensas a tener tales problemas ($p < 0.05$). Estadísticamente no se encontraron diferencias significantes en cuanto a la frecuencia de estos problemas entre portadores asintomáticos y pacientes diagnosticados. Los problemas más comunes incluyeron depresión y ansiedad y empezaron al diagnóstico en el 50% de los participantes y en el debut de los síntomas en un 31,2%. Además, el 60% de los participantes que reportaron problemas psicológicos o psiquiátricos buscó ayuda de un profesional psicólogo o psiquiatra y 50% precisaron de tratamiento con antidepresivos y/o tranquilizantes.

Por último, los participantes fueron preguntados sobre el grado de satisfacción con la atención sanitaria relacionada con la enfermedad. En total, el 94,5% de los participantes creyó que la atención recibida en el momento del diagnóstico era notable o excelente y 96,2% tuvo la misma opinión en relación con la atención recibida durante el seguimiento de la enfermedad.

Familiares/cuidadores

Algunos de los pacientes asistieron a sus consultas regulares con sus familiares o cuidadores. En total, 24 familiares aceptaron realizar la encuesta: 15 fueron la pareja del paciente (62,5%). 4 fueron descendencia de los pacientes (16,7%), 4 fueron padres de los pacientes (16,7%) y 1 individuo no respondió a esta pregunta. La enfermedad fue diagnosticada menos de 2 años antes de la encuesta en el 22,7% de los familiares (5 de 22), entre 2 y 5 años en el 36,3% (8 de 22), entre 5 y 10 años en el 9,1% (2 de 22) y más de 10 años en 31,8% (7 de 22). La mayoría de los pacientes acompañados (15 de 21; 71,4%) fueron portadores asintomáticos o en estadio I. Además, el 80,9% de los acompañantes (17 de 21) pasó menos de 5 horas al día cuidando de sus familiares. Por último, el 77,3% de los cuidadores (17 de 22) estaban sanos; las enfermedades más comunes eran diabetes y asma. Las características demográficas de los acompañantes están resumidas en la tabla 2.

Los cuidadores familiares fueron preguntados como ellos percibían el impacto de los síntomas de los pacientes en su vida diaria. Con este fin, a los cuidadores familiares se les pidió puntuar cuánto les afectaba los síntomas más comunes sufridos por los pacientes. Los cuidadores familiares respondieron que la disfunción eréctil ($6,8 \pm 4,2/10$ -escala de 1 a 10 para puntuar cuánto les había afectado), la fatiga, los mareos y la pérdida del equilibrio ($5,3 \pm 3,2/10$) fueron los síntomas sufridos por los pacientes con mayor impacto en su vida diaria. Los cuidadores familiares también fueron preguntados sobre su percepción sobre los efectos de los diferentes tratamientos para el control de los síntomas de los pacientes. Ellos indicaron que los tratamientos para el control de la presión arterial ($7,4 \pm 1,1/10$) y para la función cardíaca ($7,1 \pm 1,4/10$) tuvieron efectos positivos en los síntomas de los pacientes. Sin embargo, según la opinión de los cuidadores familiares, los tratamientos solo ayudaron parcialmente a controlar la fatiga ($6,0 \pm 1,4/10$) y el insomnio ($6,0 \pm 1,4/10$) y no lograron controlar el dolor neuropático ($4,6 \pm 2,1/10$) ni la sintomatología digestiva ($4,2 \pm 3,0/10$).

Los cuidadores familiares generalmente no tuvieron problemas de salud y la AhTTR había apenas afectado a sus planes de estudio o a sus ingresos. La mayoría (15 de 17; 88,2%) no recibió ninguna ayuda estatal.

DISCUSIÓN

De este cuestionario psicosocial completado por pacientes con AhTTR, portadores asintomáticos de una mutación TTR, familiares y cuidadores, hemos obtenido tres hallazgos principales: (a) algunos conceptos de la enfermedad (por ejemplo, la diferencia entre portadores de la mutación y pacientes) no está claramente entendida por nuestra población; (b) la carga psicosocial empieza una vez los individuos saben de la presencia de la mutación; y (c) los síntomas autonómicos son la principal causa de carga de los cuidadores.

Los participantes fueron preguntados sobre su propia percepción de la enfermedad y, a pesar de haber estado en contacto con esta enfermedad poco frecuente, había confusión en relación con las condiciones de los pacientes y portadores porque casi la mitad de los portadores asintomáticos creía que ellos también tenían polineuropatía. Esto podría ser porque la AhTTR tiene una penetrancia variable y una forma de inicio muy variable [16,17,18]. Para evitar el estrés producido por la falta de información, programas educativos deberían ser incluidos y los programas deberían ser creados uniendo fuerzas entre los médicos y las asociaciones de pacientes.

Para el 88,5% de los participantes, el diagnóstico de la enfermedad o la identificación de la mutación relacionada con la enfermedad fueron considerados una experiencia que les cambió la vida y que alteró sus planes de estudio o de trabajo y sus planes familiares. El impacto del conocimiento de la mutación de la TTR fue particularmente notable en los portadores asintomáticos. Debido a que la AhTTR es una enfermedad hereditaria y endémica en nuestra zona se esperaba que los portadores asintomáticos hubieran experimentado de cerca el impacto clínico de la enfermedad. Miedo e incerteza son muy comunes al diagnóstico de la enfermedad, identificación de la mutación y el asesoramiento y la información clara son esenciales para reducir el estrés. Existe un aumento de la evidencia que el cuidado de las enfermedades crónicas puede mejorarse estimulando el bienestar mental de los pacientes [19]. Por lo tanto, la introducción de un enfoque psicossomático en el abordaje multidisciplinar de esta enfermedad puede ayudar a reducir la carga psicossocial causada por la AhTTR en pacientes, familiares y cuidadores.

Como frecuentemente refieren los pacientes, los síntomas autonómicos como son los mareos y la hipotensión ortostática representan la mayor carga para los cuidadores. Además, la mayoría de los síntomas fueron reportados como que no mejoran con tratamiento. La AhTTR-V50M puede presentarse, particularmente en fases tempranas de la enfermedad, principalmente con disfunción autonómica. Algunas manifestaciones, como son la disfunción eréctil y los problemas digestivos, pueden disminuir severamente la calidad de vida de los pacientes, especialmente en la población más joven. Esto indica la importancia de incluir los síntomas autonómicos y los cuestionarios de calidad de vida en los objetivos de tratamiento en la práctica clínica y en los ensayos clínicos como ya han propuesto otros [20, 21,22]. Además, el empeoramiento en las actividades de la vida diaria y la pérdida de la capacidad de deambulación empeoran la percepción de calidad de vida. Ya se ha demostrado que los programas de entrenamiento supervisados y a domicilio mejoran y preservan la capacidad de caminar y la actividad en pacientes trasplantados de hígado a causa de la AhTTR [23]. A consecuencia, la introducción de programas específicos diseñados y gestionados por psicoterapeutas debería considerarse cuando se desarrolle el enfoque multidisciplinar de la atención de los pacientes con AhTTR.

Entre aquellos pacientes quienes refirieron un impacto de la enfermedad en sus planes de trabajo y de estudio, la mayoría de ellos indicaron que tuvieron que parar de trabajar debido al dolor, estrés o incapacidad. Algunos tuvieron que adaptar sus horarios porque ellos no podían manejar el estrés laboral o la fatiga relacionada con la enfermedad. Las enfermedades que impactan la vida diaria, especialmente aquellas que se manifiestan en edades tempranas,

pueden reducir los ingresos, ahorros y la acumulación de riqueza a lo largo de la vida, lo que puede influir en el nivel de vida en todas las etapas de la vida [24]. La enfermedad fue reportada a disminuir los ingresos del 29,8% de los encuestados, con su impacto en los ingresos del paciente más importante para aquellos mayores de 50 años y en estadios avanzados de la enfermedad, independientemente del tiempo desde el diagnóstico.

La mayoría de los pacientes indicaron que la enfermedad no afectó a sus planes de tener una familia porque fueron diagnosticados después de que ellos hubieran tenido los hijos. Fue solo en aquellos que fueron diagnosticados antes de que ellos tuvieron hijos o no habían ampliado su familia ya que la enfermedad les impedía tener más hijos o les obligaba a recurrir al DGP para evitar la transmisión de la mutación de la TTR.

La población estudiada pertenece al mayor foco endémico de la enfermedad en España. La mayoría de los participantes tienen familiares que ya han sido diagnosticados de la enfermedad. Esta población tiene una alta prioridad para el consejo familiar, especialmente en individuos quienes están cerca de la edad de debut de sus familiares que ya han sido diagnosticados [25]. Esto es porque el consejo genético en nuestro hospital es normalmente realizado directamente en la consulta monográfica multidisciplinar de AhTTR por los profesionales involucrados en el seguimiento de la enfermedad en vez de derivar al paciente a la consulta de genética [26]. Por consiguiente, la mayoría de los pacientes no son conscientes de que ellos ya han pasado por el consejo genético. La inclusión de un asesor genetista en las unidades multidisciplinarias debería mejorar los problemas de información y emocionales asociados con el test genético y con las características hereditarias de la enfermedad.

La muestra en este estudio solo incluyó el 14,1% de participantes en estadio II o superior. Esto significa que la mayoría de los participantes tenía síntomas leves y conservaban la capacidad de deambular sin ayuda. Por lo tanto, la mayoría de los participantes respondieron que ellos no necesitaban contratar un cuidador probablemente porque ellos todavía están en fases iniciales de la enfermedad. Sin embargo, no sabemos si aquellos que estaban en estadios más avanzados y no contrataron un cuidador (85,7%) recibieron ayuda de sus familiares.

Pacientes en estadio I de la enfermedad y portadores asintomáticos principalmente asistieron a sus consultas médicas o reuniones de la asociación de pacientes con al menos un familiar. Los familiares también completaron un cuestionario específico para evaluar el impacto de la enfermedad en sus vidas. Para la mayoría de los familiares, el contacto con la enfermedad era reciente y, debido a que los pacientes estaban en estadios iniciales de la enfermedad, los familiares no habían invertido mucho tiempo en cuidar de ellos ya que ellos eran auto suficientes.

El cuestionario también quería conocer las opiniones de los participantes sobre la atención recibida durante el diagnóstico de la enfermedad y su seguimiento. Los pacientes puntuaron la atención recibida en dos escenarios como notable y excelente. Los pacientes incluidos en este estudio fueron controlados por el equipo multidisciplinar, como describió Losada et al [26]. Este enfoque multidisciplinar consigue cubrir todas las necesidades médicas de estos pacientes de forma oportuna, evitando retrasos en el diagnóstico y en cualquier tratamiento requerido.

Además, el enfoque multidisciplinar está diseñado para reducir el número de visitas al hospital requeridas a estos pacientes y para organizar periódicamente programas de educación para proporcionar información actualizada sobre la enfermedad.

LIMITACIONES

La muestra del estudio ha sido pequeña porque la AhTTR es una enfermedad poco frecuente. Además, todos los participantes reclutados en este estudio provienen de la zona endémica de Mallorca en las Islas Baleares. Por lo tanto, los resultados obtenidos en este estudio tienen que ser tratados cuidadosamente para tenerse en cuenta y más estudios son necesarios para confirmar el impacto causado por la enfermedad en toda la población española y otros países. La participación fue limitada a pacientes que eran capaces de asistir a sus consultas regulares en el hospital o a las reuniones organizadas por la asociación de pacientes. De hecho, pacientes con mayor discapacidad son probablemente no representados en este estudio.

CONCLUSIONES

Estos resultados remarcan la carga de la AhTTR para los pacientes y sus familiares. Pacientes, portadores y sus familiares y cuidadores se enfrentan a desafíos que van más allá de los problemas médicos. El impacto de esta enfermedad es principalmente en la calidad de vida y salud mental, no solo de los pacientes, sino también de los portadores asintomáticos y sus familiares.

ABREVIACIONES

AhTTR: Amiloidosis hereditaria por Transtiretina

AhTTR-PN: Amiloidosis hereditaria por Transtiretina con polineuropatía

PAF: Polineuropatía Amiloidótica Familiar

DGP: Diagnóstico genético preimplantacional

TTR: Transtiretina

V50M: Sustitución de una valina por una metionina en la posición 50

Val50Met: Sustitución de una valina por una metionina en la posición 50

REFERENCIAS

1. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon BG, Ikeda S, Lewis WD, Obici L, Planté-Bordeneuve V, Rapezzi C, Said G, Salvi F. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:31.
2. Connors LH, Lim A, Prokhaeva T, Roskens VA, Costello CE. Tabulation of human transthyretin (TTR) variants, 2003. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* 2003;10(3):160–84.
3. Munar-Qués M, Saraiva MJ, Viader-Farré C, Zabay-Becerril JM, Mulet-Ferrer J. Genetic epidemiology of familial amyloid polyneuropathy in the Balearic Islands (Spain). *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis.* 2005;12(1):54–61.

4. Raya-Cruz M, Buades-Reines J, Gallego-Lezáun C, Ripoll-Vera T, Usón-Martín M. Clinical and analytical variability in cases of familial amyloidotic polyneuropathy (PAF-TTR): comparison between healthy carriers and symptomatic patients. *Med Balear*. 2015;30(3):31–6.
5. Ueda M, Ando Y. Recent advances in transthyretin amyloidosis therapy. *Transl Neurodegener*. 2014;3:19.
6. Cappellari M, Cavallaro T, Ferrarini M, Cabrini I, Taioli F, Ferrari S, Merlini G, Obici L, Briani C, Fabrizi GM. Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in seventeen patients. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. 2011;16(2):119–29.
7. Koike H, Hashimoto R, Tomita M, Kawagashira Y, Iijima M, Tanaka F, Sobue G. Diagnosis of sporadic transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy: a practical analysis. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2011;18(2):53–62.
8. Planté-Bordeneuve V, Ferreira A, Lalu T, Zaros C, Lacroix C, Adams D, Said G. Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology*. 2007;69(7):693–8.
9. Dohrn MF, Röcken C, De Bleecker JL, Martin JJ, Vorgerd M, Van den Bergh PY, Ferbert A, Hinderhofer K, Schröder JM, Weis J, Schulz JB, Claeys KG. Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *J Neurol*. 2013;260(12):3093–108.
10. Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Cauquil C, Adam C, Signate A, Vial C, Maisonobe T, Delmont E, Franques J, Vallat JM, Sole G, Pereon Y, Lacour A, Echaniz-Laguna A, Misrahi M, Lacroix C, French Network for FAP. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2012;19(Suppl 1):61–4.
11. Parman Y, Adams D, Obici L, Galán L, Guergueltcheva V, Suhr OB, Coelho T, European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). Sixty years of transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP) in Europe: where are we now? A European network approach to defining the epidemiology and management patterns for TTR-FAP. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(Suppl 1):S3–13.
12. Planté-Bordeneuve V, Said G. Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1086–97.
13. Lopes A. Depressão em PL: Aspectos ligados às doenças genéticas de início tardio. *Revista Portuguesa de Psicossomática*. 2003;5:139–44.
14. Breier A, Kelsoe JR Jr, Kirwin PD, Beller SA, Wolkowitz OM, Pickar D. Early parental loss and development of adult psychopathology. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(11):987–93.
15. Lopes A, Sousa A, Fonseca I, Branco M, Rodrigues C, Coelho T, Sequeiros J, Freitas P. Life paths of patients with transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy Val30Met: a descriptive study. *J Community Genet*. 2018;9(1):93–9.

16. Alves-Ferreira M, Coelho T, Santos D, et al. A trans-acting factor may modify age at onset in familial amyloid polyneuropathy ATTRV30M in Portugal. *Mol Neurobiol.* 2018;55(5):3676–83.
 17. Saporta MA, Zaros C, Cruz MW, et al. Penetrance estimation of TTR familial amyloid polyneuropathy (type I) in Brazilian families. *Eur J Neurol.* 2009;16(3):337–41.
 18. Hellman U, Alarcon F, Lundgren HE, Suhr OB, Bonaiti-Pellié C, Planté-Bordeneuve V. Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid.* 2008;15(3):181–6.
 19. Fassino S. Psychosomatic approach is the new medicine tailored for patient personality with a focus on ethics, economy, and quality. *Panminerva Med.* 2010;52(3):249–64.
 20. Gendre T, Planté-Bordeneuve V. Strategies to improve the quality of life in patients with hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) and autonomic neuropathy. *Clin Auton Res.* 2019;29(Suppl 1):25–31.
 21. Gonzalez-Duarte A. Autonomic involvement in hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR amyloidosis). *Clin Auton Res.* 2019;29(2):245–51.
 22. González-Duarte A, Berk JL, Quan D, et al. Analysis of autonomic outcomes in APOLLO, a phase III trial of the RNAi therapeutic patisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis [published correction appears in *J Neurol.* 2020 Feb 7]. *J Neurol.* 2020;267(3):703–12.
 23. Tomás MT, Melo X, Mateus É, Gonçalves M, Barroso E, Santa-Clara H. A 5-year follow-up of the benefits of an exercise training program in liver recipients transplanted due to familial amyloidotic polyneuropathy. *Prog Transplant.* 2018;28(4):330–7.
 24. Connolly MP, Panda S, Patris J, Hazenberg B. Estimating the fiscal impact of rare diseases using a public economic framework: a case study applied to hereditary transthyretin-mediated (hATTR) amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):220. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1199-x>.
 25. Obici L, Kuks JB, Buades J, Adams D, Suhr OB, Coelho T, Kyriakides T, European Network for TTR-FAP (ATTReuNET). Recommendations for presymptomatic genetic testing and management of individuals at risk for hereditary transthyretin amyloidosis. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(Suppl 1):S27–35.
 26. Losada I, González-Moreno J, Rodríguez A, et al. Multidisciplinary approach in the management of hATTR. *Eur J Clin Investig* 2020;50:e13296. <https://doi.org/10.1111/eci.13296>
-

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren dar las gracias a todos los pacientes y cuidadores que han participado en este estudio y que completaron el cuestionario utilizado como datos primarios para este estudio.

AFILIACIONES

- 1. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Son Llàtzer, Crta Manacor Km 4, 07198, Palma, Balearic Islands, Spain**
Juan González-Moreno, Inés Losada-López, Adrián Rodríguez & Eugenia Cisneros-Barroso
- 2. Balearic Research Group in Genetic Cardiopathies, Sudden Death and TTR Amyloidosis, Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares (IdISBa), Palma, Balearic Islands, Spain**
Juan González-Moreno, Aina Gaya-Barroso, Inés Losada-López, Adrián Rodríguez, Teresa Bosch-Rovira, Tomás Ripoll-Vera, Mercedes Usón, Antoni Figuerola, Cristina Descals, Carles Montalà, María Asunción Ferrer-Nadal & Eugenia Cisneros-Barroso
- 3. Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Son Espases, Carretera de Valldemossa, 79, 07120, Palma, Balearic Islands, Spain**
Teresa Bosch-Rovira
- 4. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Crta Manacor Km 4, 07198, Palma, Balearic Islands, Spain**
Tomás Ripoll-Vera
- 5. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Crta Manacor Km 4, 07198, Palma, Balearic Islands, Spain**
Mercedes Usón, Antoni Figuerola, Cristina Descals & Carles Montalà
- 6. Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Son Llàtzer, Crta Manacor Km 4, 07198, Palma, Balearic Islands, Spain**
María Asunción Ferrer-Nadal

