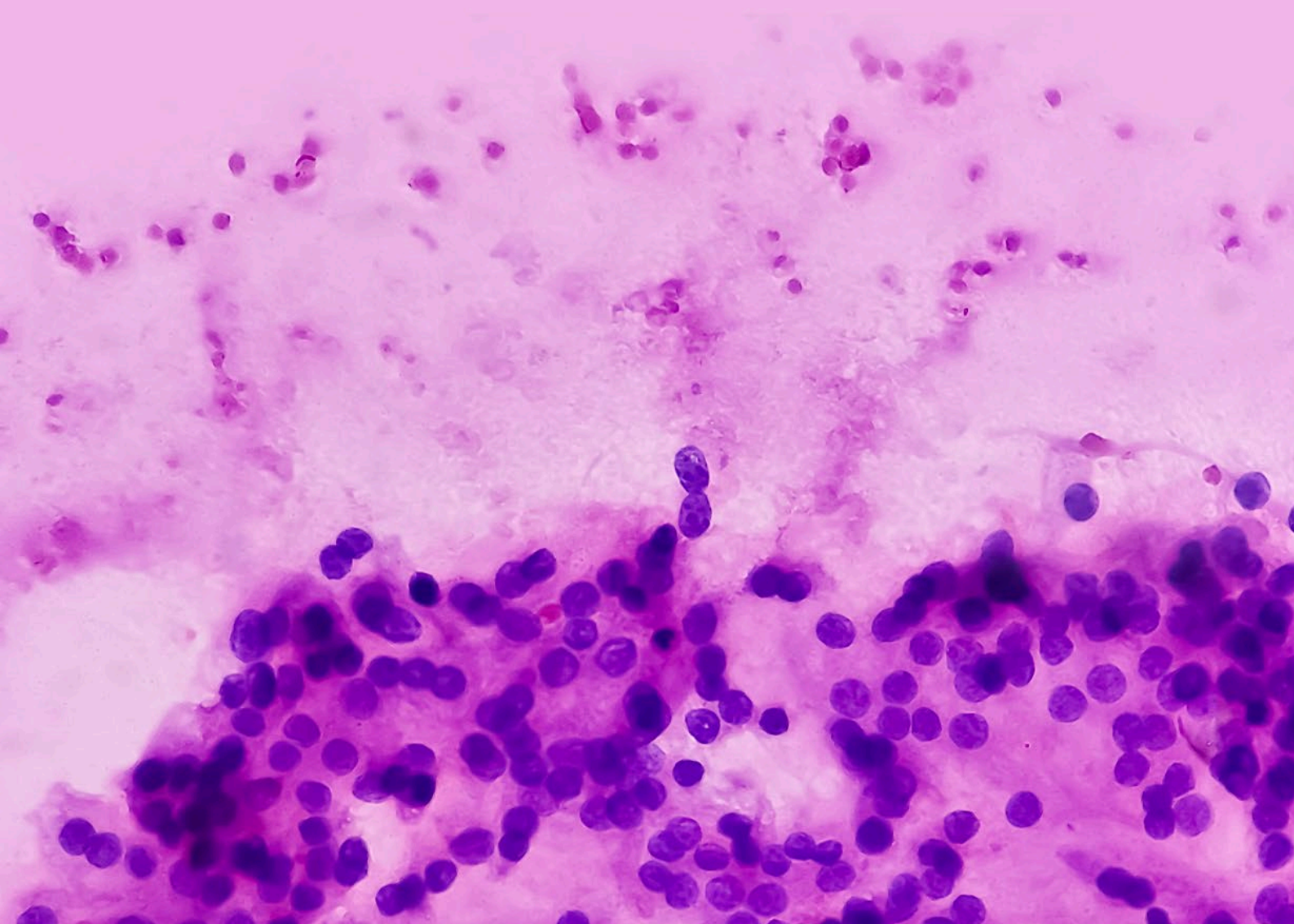


¿Qué son y cómo se tratan las amiloidosis?

Punto Farmacológico



SUMARIO

I. Justificación

II. Introducción

III. Etiopatogenia y clínica de las amiloidosis más frecuentes

IV. Tratamiento

V. El papel asistencial del farmacéutico

VI. Bibliografía

JUSTIFICACIÓN

Las **amiloidosis** son un grupo de enfermedades raras, multiorgánicas y heterogéneas que se caracterizan por el depósito de proteínas plegadas de forma anómala en los tejidos, provocando en última instancia daño en los órganos a los que afectan. Entre las amiloidosis sistémicas, las formas más frecuentes son la amiloidosis de cadenas ligeras (AL), la amiloidosis secundaria (AA), mucho más infrecuente, o la amiloidosis por transtiretina (ATTR), que puede ser hereditaria (ATTRh) o nativa (ATTRwt).

En general, se trata de patologías infradiagnosticadas a nivel global y cuya progresión suele ser grave, ya que las funciones de los órganos afectados se deterioran progresivamente. Globalmente, el 25 % de los pacientes con amiloidosis de cadena ligera fallecen a los 6 meses del diagnóstico y el 25 % de los pacientes con ATTR fallecen a los 24 meses desde el diagnóstico. Con el objetivo de dar una mayor visibilidad a este conjunto de enfermedades, cada **26 de octubre** se conmemora el **Día Mundial de la Amiloidosis**, una efeméride instaurada por primera vez en 2021 (celebra ahora su cuarta edición) con el impulso organizativo de la *Amyloidosis Alliance* y las organizaciones de pacientes de más de 18 países en 4 continentes, que buscaban alertar sobre el largo camino que recorren los pacientes antes de llegar a un diagnóstico, que dura una media de 4 años.

Actualmente, las amiloidosis se clasifican según el tipo de proteína precursora. Además, dependiendo del tipo de amiloidosis, los depósitos amiloides pueden ser localizados o sistémicos, con presencia en un solo órgano o afectando a distintos órganos y tejidos. Según la proteína afectada y los órganos en los que se

deposite, las manifestaciones clínicas pueden ser diversas, si bien por lo general se acepta que los órganos más afectados son el corazón, los riñones, el sistema nervioso, el hígado y el tracto gastrointestinal; también pueden verse afectados los pulmones, los músculos y los tejidos blandos.

Adicionalmente, existen diferencias respecto a la etiología de estas enfermedades, añadiendo esto una complejidad mayor a su clasificación. Se hace crítico, por tanto, distinguir adecuadamente el tipo de amiloidosis para la práctica clínica, ya que en función de eso se seleccionará un tratamiento u otro.

El avance de la investigación ha permitido disponer de terapias aprobadas que, aún con limitaciones en número, comportan un grado significativo de innovación farmacológica, como es el caso de los ARN pequeños de interferencia. Algunos de los fármacos recientemente incorporados han demostrado incrementar tanto la supervivencia como la calidad de vida o incapacidad que se asocia a estas enfermedades, mejorando el pronóstico de las mismas.

Con el fin de incrementar el conocimiento sobre las amiloidosis y las necesidades de los pacientes en España, así como actualizar la información sobre los tratamientos disponibles, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos se suma a la celebración de este Día Mundial con la publicación de este informe técnico, en que se recogen aspectos generales y específicos sobre la etiopatogenia, epidemiología, manifestaciones y tratamiento de los tipos de amiloidosis más comunes, centrandose por último el foco en las posibilidades que los farmacéuticos retienen en pro de los avances en la terapéutica de este grupo de patologías.

INTRODUCCIÓN

Clasificación

Las **amiloidosis** son un grupo de enfermedades raras, multiorgánicas y heterogéneas que se caracterizan por el depósito de proteínas plegadas de forma anómala en los tejidos, provocando en última instancia daño en los órganos a los que afectan. Los depósitos son

principalmente extracelulares y reconocibles por su afinidad a la tinción con rojo Congo¹ y una birrefringencia *verde manzana* característica cuando se visualizan con microscopía de luz polarizada (Figura 1).

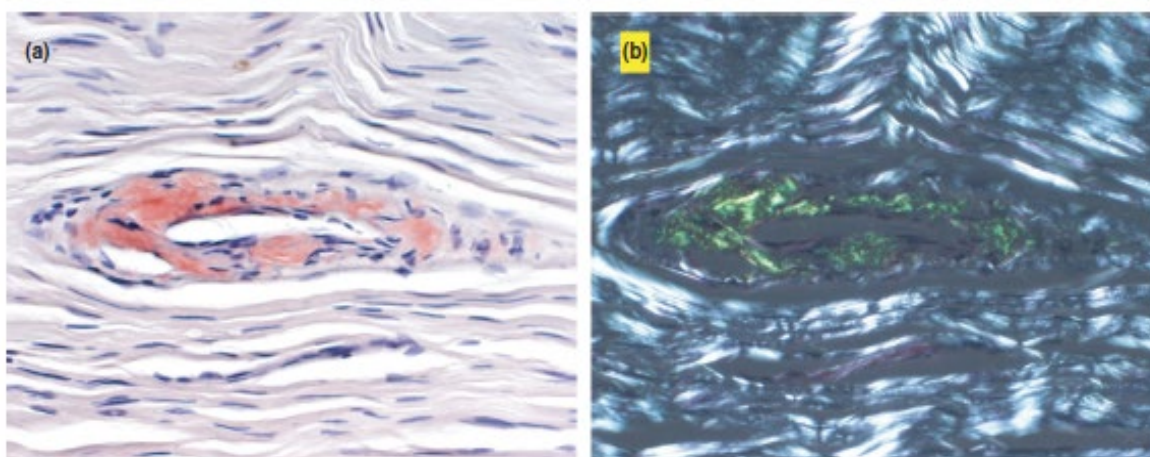


Figura 1. (a) Sección longitudinal de una muestra fijada en parafina de un nervio con depósitos congofílicos rodeando un vaso sanguíneo endoneural. (b) El mismo vaso observado bajo microscopía de luz polarizada mostrando la birrefringencia verde manzana. Tomada de (Mughtar *et al.*, 2021).

La palabra “amiloides” es un término que debe definirse con precisión para entender este grupo de enfermedades. Literalmente, significa “parecido al almidón” [*amylon* (griego), *amylum* (latín) es almidón] y se utilizó originalmente en botánica hasta que Rudolf Virchow lo adoptó en 1854 para designar el material que hoy se conoce como depósitos amiloides de la amiloidosis secundaria (AA).

Posteriormente, cuando se desarrollaron métodos de tinción histológica más precisos, en particular el de tinción con rojo Congo combinado con la microscopía de luz polarizada, se descubrió que se podían identificar depósitos similares, principalmente extracelulares, en diferentes tejidos de distintos pacientes, y que cada uno de ellos se asociaba a una

enfermedad. Con el fin de diferenciar este grupo heterogéneo de depósitos de los identificados por Virchow, se les otorgaron distintos nombres a cada uno de ellos (por ejemplo, para-amiloides). Esta nomenclatura era puramente descriptiva, ya que la naturaleza bioquímica de estos compuestos era aún desconocida.

En 1959, Cohen y Calkins demostraron que estos compuestos amiloides de apariencia hialina al microscopio óptico en realidad se componían de fibrillas de unos 10 nm de anchura y de longitud indeterminada. El siguiente descubrimiento crítico fue el hallazgo de Glenner y colaboradores, en 1980, quienes observaron que estas fibrillas proteicas se alineaban como “láminas β cruzadas” (Eanes *et al.*, 1968). Fue

1 El rojo Congo es un colorante azoico para proteínas, formado por el acoplamiento de una sal de diazonio y un anillo aromático activo. Esta sustancia es capaz de absorber la radiación electromagnética en el espectro visible, motivo por el cual presenta un color intenso. Está cargado negativamente, por lo que tiene

afinidad por los componentes celulares con carga positiva, como ciertas sustancias proteicas.

posteriormente cuando se observó que varios polipéptidos se agregaban en depósitos amiloides *in vivo* y que las fibrillas de los tejidos de cualquier paciente se formaban, generalmente, a partir de un único precursor proteico.

La denominación amiloidosis se utiliza hoy en día principalmente para enfermedades sistémicas (aquellas en que la proteína amiloide se produce en un tejido y se deposita en otro órgano) en las cuales las proteínas agregadas son definitivamente patógenas.

La situación es más compleja para las formas localizadas (aquellas en las que la producción y deposición de la proteína sucede en el mismo tejido). Por ejemplo, aunque el amiloide AL de tipo tumoral ("amiloidoma") debe aceptarse como amiloidosis, la cuestión de la causalidad de la enfermedad y el origen de la formación del depósito amiloide sigue siendo incierta en enfermedades como el alzhéimer y la diabetes de tipo 2. Aunque la agregación de proteínas y la formación de amiloide son típicas de ambas enfermedades, y probablemente intervengan en su patogénesis, aún no se definen como amiloidosis, lo cual podría cambiar en el futuro (Benson *et al.*, 2018).

Fibrillas y proteínas amiloides

Las fibrillas constituyen el principal componente de los depósitos amiloides. También determinan muchas de las propiedades de este y de las enfermedades, incluida la persistencia y el comportamiento a la hora de depositarse en los tejidos.

La **fibrilla amiloide** es una estructura polimérica en la que los esqueletos proteicos dispuestos como estructura secundaria en beta se encuentran unidos por puentes de hidrógeno, formando largos protofilamentos. Dos o más protofilamentos idénticos interactúan mediante sus cadenas laterales para formar las características fibrillas amiloides de unos 10 nm de diámetro. Esta estructura principal de la fibrilla puede reproducirse *in vitro* con péptidos bien definidos, incluso a partir de péptidos que no se comportan como amiloides *in vivo*. La unión por enlaces de hidrógeno del esqueleto peptídico, así como la participación de las cadenas laterales ha sido descrita en detalle a nivel bibliográfico.

Aunque está claro que no hay depósitos amiloides sin fibrillas, también hay otros componentes presentes, con distintas funciones. Algunos de ellos son comunes a la mayoría de los depósitos amiloides, en particular el **componente amiloide P sérico** (en adelante, SAP) y los **proteoglicanos de heparán sulfato** (en adelante, HSPG), además de otros componentes, como varias **apolipoproteínas**. Aunque la asociación de proteoglicanos y SAP con el depósito amiloide se ha estudiado en detalle, se sabe mucho menos sobre los demás componentes.

La comprensión de la naturaleza de las fibrillas amiloides inspiró a George Glenner, el descubridor de la estructura beta de las fibrillas, a sugerir un nuevo nombre para las enfermedades: *b-fibrilosis*. Sin embargo, esta nomenclatura nunca arraigó, probablemente debido a que, si bien las fibrillas son el principal componente del amiloide *in vivo*, no explican necesariamente todas sus propiedades. El SAP puede tener una importancia fundamental para la resistencia a la degradación de las fibrillas y la unión al HSPG explicar el carácter ácido del amiloide y algunas propiedades de tinción específicas. Adicionalmente, se cree que podría interactuar con las células desde los depósitos, teniendo cierta influencia sobre estas (Benson *et al.*, 2018).

Dado el uso relativamente diverso de "fibrilla amiloide" (en bioquímica, biología molecular, y para depósitos no patológicos, *in vitro* e *in vivo*), es necesario establecer una definición sobre lo que significa "amiloide" y "amiloidosis" en la práctica clínica.

En medicina humana y veterinaria, la palabra "**amiloide**" se refiere principalmente a depósitos extracelulares de una proteína fibrilar con propiedades particulares, que los hacen reconocibles por diferentes métodos entre los que se incluye la afinidad por el tinte rojo Congo y la birrefringencia amarillo-verde tras dicha tinción en microscopía de luz polarizada.

Hasta la fecha, existen identificadas 42 proteínas precursoras de fibras amiloides (Tabla 1), 18 de las cuales están relacionadas con las amiloidosis sistémicas, 28 con formas localizadas, y 4 que pueden presentarse tanto a nivel sistémico como a nivel local; no obstante, se sigue avanzando en investigación sobre estas

enfermedades, de modo que estas cifras pueden cambiar en un futuro próximo (Buxbaum *et al.*, 2022). Distinguir el tipo de amiloidosis y

la proteína a la que afecta es crítico para el manejo terapéutico, ya que en función de eso se seleccionará el tratamiento.

Tabla 1. Proteínas fibrilares amiloides y sus precursores en el organismo humano. Tomada de (Buxbaum *et al.*, 2022).

Proteína amiloide	Precursor proteico	Sistémica (S) y/o localizada (L)	Adquirida (A) y/o hereditaria (H)	Órganos diana
AL	Inmunoglobulina de cadena ligera	S, L	A, H	Todos los órganos exceptuando el SNC ^a
AH	Inmunoglobulina de cadena pesada	S, L	A	Todos los órganos exceptuando el SNC
AA	Proteína amiloide sérica A	S	A, H	Todos los órganos exceptuando el SNC
ATTR	Transtiretina nativa (<i>wild type</i>)	S	A	Corazón (principalmente en varones), pulmones, ligamentos, tendones
	Transtiretina hereditaria	S	H	SNP ^b , SNA ^c , corazón, ojo, riñones, leptomeninges
Aβ _{2M}	Beta-2 microglobulina nativa (<i>wild-type</i>)	S	A	Sistema musculoesquelético
	Beta-2 microglobulina, variante	S	H	SNA, lengua, corazón
AApoAI	Apolipoproteína A I, variantes	S	A	Corazón, hígado, riñón, SNP, testas, laringe, piel
AApoAII	Apolipoproteína A II, variantes	S	H	Riñón
AApoAIV	Apolipoproteína AIV, <i>wild type</i>	S	H	Riñón, médula y sistémica
AApoCII	Apolipoproteína C II, variantes	S	H	Riñón
AApoCIII	Apolipoproteína C III, variantes	S	A	Riñón
AGel	Gelsolina, variantes	S	H	Riñón, SNP, córnea
Alys	Lisozima, variantes	S	H	Riñón
ALECT2	Factor quimiotáctico leucocitario 2	S	A	Riñón principalmente
AFib	Fibrinógeno, variantes α	S	H	Riñón principalmente
ACys	Cistatina C, variantes	S	H	SNP, piel
ABri	ABriPP, variantes	S	H	SNC
ADan	ADanPP, variantes	L	H	SNC
Aβ	Precursor de la proteína Aβ nativa, <i>wild type</i>	L	A	SNC
	Precursor de la proteína Aβ, variante	L	H	SNC
AαSyn	α-sinucleína	L	A	SNC
ATau	Tau	L	A	SNC

APrP	Proteína de prión, <i>wild type</i>	L	A	CJD ^d , Insomnio fatal
	Proteína de prión, variantes	L	H	CJD, GSS ^e , insomnio fatal
	Proteína de prión, variantes	S	H	SNP
ATMEM106B	Proteína de transmembrana 106B	L	A	Enfermedades degenerativas frontotemporales
ACal	Procalcitonina	L	A	Tumores de tiroides C
		S	A	Riñón
AIAPP	Polipéptido amiloide de los islotes	L	A	Islotes de Langerhans, insulinomas
AANF	Péptido natriurético atrial	L	A	Aurículas cardíacas
APro	Prolactina	L	A	Prolactinoma hipofisiario, hipófisis
ASom	(Pro)somatostatina	L	A	Somatostatinomas
AGluc	Glucagón	L	A	Glucagonomas
APTH	Hormona Paratiroidea	L	A	Tumor paratiroideo, glándulas paratiroideas
AIns	Insulina	L	A	Iatrogénico, inyección local
AEnf	Enfuvitida	L	A	Iatrogénico, inyección local
AGLP1	Análogo del receptor de GLP-1	L	I	Iatrogénico, inyección local
AIL1RAP	Proteína antagonista del receptor de interleucina-1	L		Iatrogénico, inyección local
ASPC	Proteína surfactante pulmonar	L	A	Pulmón
ACor	Corneodesmosina	L	A	Estrato córneo, folículos pilosos
AMed	Lactoadherina (MFG-E8)	L	A	Aorta, media, arterias elásticas
AKer	Queratoepitelina	L	A	Córnea
ALac	Lactoferrina	L	A	Córnea
AOAAP	Proteína asociada al ameloblastoma odontogénico	L	A	Tumores odontogénicos
ASem1	Semenogelina-1	L	A	Vesícula seminal
ACatK	Catepsina K	L	A	Asociada a tumor
AEFEMP1	Proteína 1 de matriz extracelular tipo fibulina contenedora de EGF (EFEMP1)	L	A	Venas

^a Sistema nervioso central. ^b Sistema nervioso periférico. ^c Sistema nervioso autónomo. ^d Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. ^e Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker.

Respecto a la **nomenclatura**, cabe destacar que la proteína de la fibrilla amiloide se denomina proteína "A" y va seguida de un sufijo que es una forma abreviada del nombre de la proteína precursora. Esta designación también está incluida en la enfermedad amiloide asociada. Por ejemplo, cuando las fibrillas amiloides derivan de cadenas ligeras de inmunoglobulina, la proteína de la fibrilla amiloide es AL y la enfermedad es amiloidosis AL. Otro ejemplo es la transtiretina amiloide (ATTR), en la que la enfermedad es la amiloidosis ATTR. Es importante destacar que AL o ATTR no son las amiloidosis, sino las proteínas "anómalas" causantes de la enfermedad. La proteína puede especificarse aún más, por ejemplo, ATTRh para la variante hereditaria, ATTRh30M para una mutación específica o ATTRwt para la forma de tipo nativa.

El proceso de amiloidogénesis y fibrillogénesis

Las amiloidosis son, pues, el resultado de la deposición predominantemente extracelular de fibrillas amiloides compuestas por subunidades de bajo peso molecular de diversas proteínas, típicamente en el rango de 5 a 25 kD, muchas de las cuales circulan normalmente como constituyentes del plasma. Estas subunidades son derivados de precursores solubles que han sufrido cambios conformacionales que llevan a la adopción, principalmente, de configuración en láminas beta antiparalelas, y es en esta conformación en la que se auto-agregan

en fibrillas altamente ordenadas (Chiti *et al.*, 2017). Los intermediarios oligoméricos pre-fibrilares pueden contribuir también a la toxicidad tisular y patogénesis en ciertas patologías amiloides (Bemporad *et al.*, 2012).

Las rutas de la fibrillogénesis incluyen plegamientos parciales o desplegamientos de la proteína precursora (Figura 2) que, a veces, son propiciados por la acidificación y la proteólisis y acelerados por la nucleación². La formación *in vivo* de fibrillas está asociada con co-deposición de sustancias no-fibrilares, incluyendo los glucosaminoglucanos (en concreto el heparán sulfato), el SAP (un miembro de la familia de la pentraxinas³, entre las que también se incluye a la proteína C reactiva), y apolipoproteínas específicas (E y J). Los cofactores podrían modular significativamente la fibrillogénesis en varios de los pasos de la conversión de los precursores solubles en fibrillas, y además, se cree que podrían influir en el acúmulo de los depósitos amiloides en los distintos tejidos, así como su resorción (Rochet *et al.*, 2000).

Según el tipo de amiloidosis, pueden también existir factores que afectan al plegamiento y la estabilidad de las proteínas, como alteración de las chaperonas y fallo en los sistemas de desagregación. Incluso puede haber contribuciones por parte de los componentes no fibrilares que se encuentran en los distintos tipos de depósitos amiloides, como son el SAP, la ApoE y los glucosaminoglucanos.

2 La nucleación es un proceso en el que un pequeño grupo de monómeros se agrega con la ordenación correcta para iniciar una rápida polimerización. Por ejemplo, dos moléculas se asocian y al llegar una tercera estabiliza esta asociación. En el caso de los depósitos amiloides esto ocurre cuando se supera una concentración crítica de la proteína amiloide.

3 Las pentraxinas son un grupo ancestral de proteínas que intervienen en la defensa de los huéspedes frente a bacterias patogénicas, que intervienen en la inflamación y del que forman parte la proteína C-reativa y el SAP.

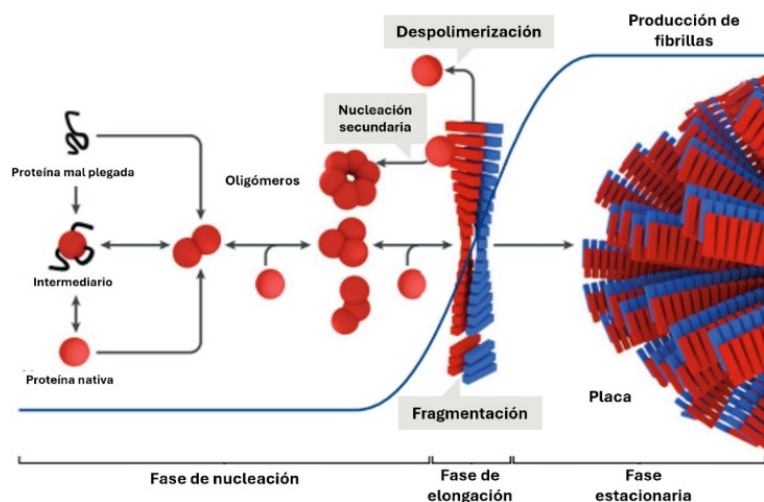


Figura 2. Esquema de formación de los depósitos amiloides. Extraída de (Iadanza *et al.*, 2018).

Los factores genéticos desempeñan un papel importante en muchas formas de amiloidosis. Las mutaciones puntuales, las deleciones y los codones de terminación prematuros pueden dar lugar a cambios estructurales predisponiendo a la formación de fibrillas y al desarrollo de la amiloidosis hereditaria. Los desórdenes que llevan al incremento de la producción o la reducción de la degradación de las proteínas potencialmente precursoras de amiloides, entre los que se incluyen la inflamación crónica, discrasias de células plasmáticas e insuficiencia renal crónica, son importantes, especialmente en las amiloidosis sistémicas (Arosio *et al.*, 2016).

Así pues, algunos tipos de amiloidosis tienen un carácter claramente hereditario, estando su presentación clínica relacionada con mutaciones en las proteínas precursoras. Los factores genéticos para la amiloidosis incluyen los siguientes:

- Variantes genéticas que dan lugar a productos proteicos más propensos a la agregación y la fibrillogénesis.
- Polimorfismos de cofactores (por ejemplo, apolipoproteína E) o de subunidades proteicas (por ejemplo, amiloide sérica A).
- Trastornos hereditarios que afectan al nivel o la acumulación de proteínas precursoras (por ejemplo, mutaciones de presenilina en la enfermedad de Alzheimer familiar).
- Trastornos hereditarios que pueden dar lugar a una inflamación crónica y al depósito

de la proteína precursora amiloide (APP, por sus siglas en inglés), como en la amiloidosis AA en poblaciones susceptibles (por ejemplo, mutaciones de la pirina y la criopirina en la fiebre mediterránea familiar -FMF-) o en el síndrome periódico asociado a la criopirina (CAPS, por sus siglas en inglés), respectivamente, y del factor de necrosis tumoral (TNF, por sus siglas en inglés) en el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS, por sus siglas en inglés) (Benson *et al.*, 2007, Mucchiano *et al.* 2001, Yazaki *et al.* 2003).

Aspectos clínicos generales

Las manifestaciones clínicas de las amiloidosis dependerán fundamentalmente del tipo de proteína precursora, del órgano donde se depositan, y de si son sistémicas (las fibras amiloides se liberan a la sangre y se depositan en distintos órganos y tejidos) o localizadas (las fibras se depositan en el mismo órgano donde se sintetizan). Por su relevancia en la práctica clínica, esta revisión se centrará, de ahora en adelante, en las amiloidosis sistémicas. Dentro de este grupo, las más comunes son la amiloidosis de cadena ligera (AL), la amiloidosis secundaria (AA), y la amiloidosis por transtiretina (ATTR), bien sea esta última hereditaria (ATTRh) o nativa (ATTRwt). Son estas, además, para las que se dispone de algún tratamiento autorizado en la UE.

A pesar de la diferenciación por proteína precursora y órgano afectado, hay consenso internacional en torno al solapamiento clínico que

existe entre los distintos tipos de amiloidosis (Figura 3).

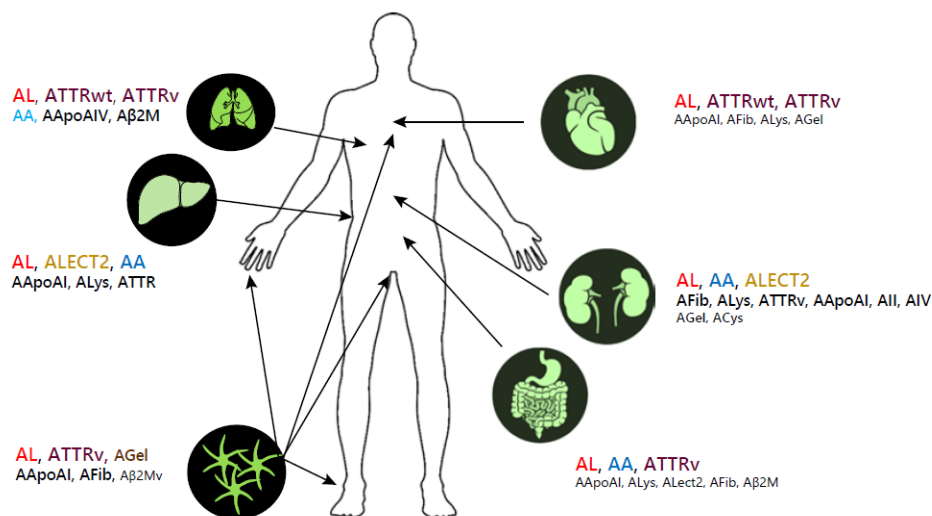


Figura 3. Tipos de amiloidosis sistémica por afectación del órgano diana. Tomada de (Picken *et al*, 2020).

AL: amiloidosis de cadenas ligeras. ATTRwt amiloidosis por transtiretina nativa. ATTRh amiloidosis por transtiretina hereditaria. ALECT2: amiloidosis relacionadas con la proteína factor quimiotáctico leucocitario 2. AA: amiloidosis secundaria.

Los órganos normalmente más afectados son el corazón, los riñones, el sistema nervioso, el hígado y el tracto gastrointestinal; también pueden verse afectados los pulmones, los músculos y los tejidos blandos. Hay algunos tipos que causan síntomas en un órgano predominantemente (por ejemplo, la ATTRwt en el corazón), mientras que otros presentan una implicación multiorgánica (como la AL).

Los **síntomas cardiacos** incluyen generalmente insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, que cursa con disnea de esfuerzo, retención de fluidos e hipotensión. Las arritmias, la angina y la caquexia cardiaca también son frecuentes.

Los **síntomas renales** incluyen proteinuria no selectiva y/o fallo renal.

El sistema nervioso periférico y autonómico también puede verse comprometido. Las **neuropatías** amiloides se caracterizan por un temprano y prominente compromiso de los nervios periféricos y autónomos. Los pacientes en ocasiones presentan neuropatía simétrica que inicialmente causa pérdida de la sensación térmica y dolorosa, pero puede progresar a entumecimientos, debilidad y falta de equilibrio;

con frecuencia aparecen sensación de ardor y dolor neuropático muy agudo.

La **afectación del sistema nervioso autónomo** (SNA) suele presentarse con hipotensión ortostática, alteraciones del peristaltismo, saciedad temprana, disfunción eréctil y retención urinaria. En algunos casos es complicado distinguir esta neuropatía de las afectaciones cardiacas o gastrointestinales, por tener la misma sintomatología. Para estos casos puede ser especialmente útil realizar pruebas específicas enfocadas al SNA.

Otras manifestaciones orgánicas incluyen las **gastrointestinales** (GI), entre las cuales se han descrito alteraciones de la motilidad a nivel intestinal, pérdida de peso, sangrado, úlceras o perforación y malabsorción de nutrientes. A nivel hepático, son habituales la hepatomegalia, pérdida de peso pronunciada, aumento de las enzimas hepáticas y fallo hepático. A nivel del bazo puede presentarse hipoesplenismo, y a nivel musculoesquelético son comunes la debilidad muscular, mialgias, pseudohipertrofia, atrofia y disfagia.

También pueden verse afectados los pulmones (disnea, tos, infiltraciones intersticiales

difusas) y los tendones, ligamentos y la piel (síndrome del túnel carpiano, alopecia).

Grosso modo, las manifestaciones clínicas de las amiloidosis sistémicas se reflejan en la **Figura 4**.

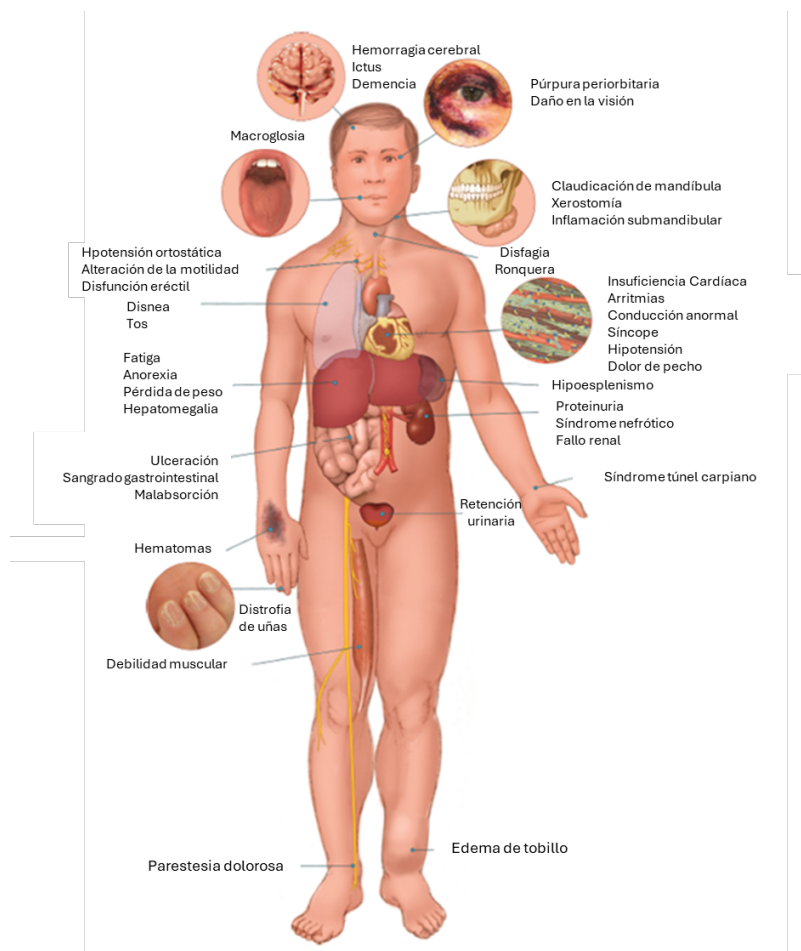


Figura 4. Manifestaciones clínicas generales por órgano de las amiloidosis sistémicas. Algunas son comunes a distintos tipos de amiloidosis (por ejemplo, insuficiencia cardíaca y nefropatía), y otras son tipo-específicas. Tomada de (Muchtart *et al.*, 2020).

En cuanto al **diagnóstico** de las amiloidosis sistémicas, este requiere, por un lado, de la presentación de una clínica subjetiva, y por otro y más importante, de la confirmación de la presencia de depósitos extracelulares amiloides que muestren birrefringencia *verde manzana* mediante microscopía de luz polarizada tras una tinción con rojo Congo a partir de muestras obtenidas mediante biopsia.

Cuando se realiza un *screening* para amiloidosis sistémicas, las biopsias más comúnmente utilizadas son: i) subcutánea (tejido adiposo abdominal, dependiendo del método también puede estar incluida la epidermis y la dermis); ii) del tracto gastrointestinal (habitualmente rectal, pero el estómago y duodeno pueden estar incluidos); iii) glándulas salivares

acesorias; y iv) médula ósea. La biopsia también puede dirigirse a órganos sintomáticos (por ejemplo: corazón, hígado o riñones), pero generalmente como parte de un diagnóstico diferencial más exhaustivo, y suele evitarse debido a los riesgos potenciales.

Los depósitos amiloides son histológicamente similares en todas las distintas formas de amiloidosis. Por lo tanto, la **tipificación de las proteínas** implicadas en la muestra de tejido –positiva para amiloidosis– es un componente fundamental de la evaluación diagnóstica que tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. Para ello, los métodos más habitualmente utilizados son:

- Espectrometría de masas: se ha erigido como método de elección para la

tipificación de las proteínas amiloides, especialmente después de la microdissección con láser. Primero se disecciona la muestra y, después, el material obtenido se disuelve y se escinde proteolíticamente mediante tripsina, para obtener los péptidos de cara a la identificación. Es un método extremadamente sensible que permite identificar no solo las proteínas amiloides sino también una gran cantidad de componentes presentes en los depósitos que se han identificado como “prototípicos”; entre ellos se encuentran la apolipoproteína A-IV (ApoAIV), la apolipoproteína E (ApoE) y el SAP.

- Pruebas inmunohistoquímicas: este tipo de pruebas, entre las que se encuentra la inmunofluorescencia, son técnicas que emplean anticuerpos específicamente diseñados para la detección de las proteínas amiloides de estudio. Suelen aplicarse a muestras congeladas o con parafina, que se analizan con microscopía de luz fluorescente.
- Otros métodos incluyen la microscopía inmunoelectrónica (también con implicación de anticuerpos específicos), la técnica *western blot* y el método ELISA (Benson *et al.*, 2022).

ETIOPATOGENIA Y CLÍNICA DE LAS AMILOIDOSIS MÁS FRECUENTES

Entre las **amiloidosis sistémicas**, la **amiloidosis de cadena ligera** (en adelante, AL) sigue siendo el diagnóstico amiloide más frecuente en el mundo desarrollado, con una incidencia global estimada de 1 caso por cada 95 800 habitantes. Otros tipos clínicamente significativos son la **amiloidosis secundaria** (en adelante, AA), con una incidencia estimada de 1-

2/1 000 000, la **amiloidosis relacionada con la proteína factor quimiotáctico leucocitario 2 (ALECT2)** y la **amiloidosis por transtiretina (ATTR)**, bien sea de carácter hereditario (en adelante, ATTRh, con una incidencia de 1/450 000, o nativa (ATTRwt), de incidencia en torno a 1/5800⁴.

Amiloidosis de cadenas ligeras

Las amiloidosis de cadenas ligeras (AL) son un trastorno de las células plasmáticas raro e incurable en el que clones de células B malignas CD38+ indolentes y pequeñas producen inmunoglobulinas de cadena ligera λ (en el 75-80 % de los casos) e inmunoglobulinas de cadena ligera κ (en el resto) propensas a plegarse incorrectamente.

En estas células se producen mutaciones somáticas en el gen de la región variable de la cadena ligera de estas inmunoglobulinas que provocan una reducción de la estabilidad en su plegamiento, produciéndose este de forma

anómala y promoviendo la agregación errónea entre las unidades proteicas.

Adicionalmente, se producen interacciones entre estas proteínas y el medio tisular, que incluye a componentes de la matriz extracelular (glucosaminoglucanos, colágeno y lípidos), que favorecen la agregación de las proteínas y la formación de las fibrillas amiloides. Las células también promueven la nucleación inicial de las proteínas mediante la interacción a través de sus membranas, sirviendo de anclaje para su depósito. Los oligómeros, y probablemente las proteínas por sí solas por su plegamiento anómalo, ejercen efectos tóxicos dañando la función celular (aumento del estrés

⁴ Información disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease>.

oxidativo) y reduciendo su viabilidad (proteotoxicidad) en los órganos diana, terminando, finalmente organizándose en fibrillas amiloides dispuestas en forma de láminas beta.

En este proceso el componente amiloide sérico P (SAP) protege las fibrillas amiloides de la degradación y los glucosaminoglucanos actúan como “andamiaje” favoreciendo la formación de las fibrillas. La acumulación de los depósitos amiloides en el tejido parenquimal lleva al daño tisular, lo cual produce una disfunción en los órganos vitales. Además, las fibrillas amiloides causan daño celular y catalizan la formación de más oligómeros, y promueven de nuevo el plegamiento erróneo de estas proteínas.

El corazón y los riñones son los dos órganos vitales que se ven con más frecuencia afectados, aunque la amiloidosis AL puede afectar a cualquier órgano a excepción del cerebro. Existen mutaciones determinadas que están asociadas a la especificidad de los depósitos amiloides por un órgano determinado. Por ejemplo, la mutación en el gen de la línea germinal *IGLV6-7* está más asociada al daño renal y el tropismo cardiaco se ha evidenciado en mayor medida para el gen de la línea *IGLV1-44*.

La afectación cardiaca es un determinante fundamental para la supervivencia del paciente. La disfunción cardiaca puede ocurrir como resultado de los depósitos amiloides, que generan alteración de la arquitectura tisular y proteotoxicidad por parte de las cadenas ligeras. Además, las cadenas ligeras amiloides de los pacientes con cardiomiopatía por AL, pueden inducir la ruta de las proteínas quinasas activada por mitógeno (MAPK) p38, incrementando la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) a nivel celular, alterando la homeostasis celular del calcio y, ocasionalmente, produciendo la muerte celular de los cardiomiocitos. A través de esta vía también se aumenta la transcripción del péptido natriurético cerebral (BNP), un biomarcador sérico del daño cardiaco. Este proceso patológico es la base del uso del biomarcador sérico NT-pro-BNP (el fragmento amino-terminal del BNP) en el manejo de pacientes con amiloidosis AL, que se utiliza para monitorizar el daño cardiaco inicial y la respuesta de este al tratamiento (Merlini *et al.*, 2018).

El diagnóstico de amiloidosis AL debería considerarse en cualquier paciente que presente insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, proteinuria nefrótica, neuropatía periférica axonal desmielinizante mixta con rasgos autonómicos o síndrome del túnel carpiano, hepatomegalia sin anomalía en las pruebas de imagen o en cualquier paciente con una gammapatía monoclonal o mieloma múltiple atípico. En algunos casos las alteraciones del gusto son un signo frecuente.

La presentación clínica y el pronóstico de AL vienen dictadas por el espectro y la gravedad de la afectación orgánica. La supervivencia media sin tratamiento es de 13 meses: aproximadamente un tercio de los pacientes muere debido a la afectación cardiaca durante el primer año tras el diagnóstico, pues dicha afectación presenta el peor pronóstico y provoca la muerte en unos 6 meses tras el inicio de la insuficiencia cardiaca congestiva. Solo el 5 % de los pacientes con amiloidosis AL sobreviven más de 10 años.

Entre los pacientes con afectación renal, aproximadamente un tercio evoluciona a diálisis. La afectación de otros órganos, por ejemplo, el hígado, el tracto gastrointestinal y los nervios periféricos y autónomos, contribuye a una morbilidad y mortalidad crónicas significativas, de modo que la tasa de supervivencia global (SG) a los 2 años es de solo el 60 %. Conseguir menos de una respuesta completa (RC) o respuesta parcial muy buena (MBRP) en el tratamiento de la amiloidosis AL se considera subóptimo, ya que se requiere una reducción suficiente de las cadenas ligeras para reducir tanto la proteotoxicidad aguda de la proteína amiloide como el daño orgánico continuo debido a los depósitos.

Aunque se han propuesto múltiples modelos pronósticos para los pacientes con amiloidosis, los modelos que incorporan marcadores de daño cardiaco tienen un alto valor predictivo de muerte temprana en la amiloidosis AL. El sistema revisado de estadificación de la amiloidosis de la Clínica Mayo clasifica a los pacientes en los estadios I, II, III o IV de la enfermedad en función de la identificación de 0, 1, 2 o 3 de los siguientes factores de riesgo: NT-pro-BNP ≥ 1800 ng/l, troponina T cardiaca $\geq 0,025$ μ g/l, y una diferencia entre cadenas ligeras libres en suero implicadas y no implicadas

≥ 18 mg/dl. Se ha descrito que la mediana de supervivencia global desde el diagnóstico para los estadios I-IV de 94, 40, 14 y 6 meses, respectivamente (EMA, 2021).

El diagnóstico de amiloidosis AL sistémica puede establecerse en base a la presencia de depósitos de amiloide en el órgano afectado mediante biopsia u otras alternativas menos invasivas (como aspirado de grasa subcutánea), y demostrando que las fibrillas de amiloide están formadas por cadenas ligeras de inmunoglobulinas (tipificación amiloide).

Asimismo, se debe identificar un clon de células B que produzca una cadena ligera del mismo isotipo que el documentado en los depósitos. También se debe evaluar y clasificar la presencia y la gravedad de la afectación de órganos (mediante ecocardiografía, resonancia magnética cardíaca, medición de la proteinuria y parámetros de la función renal y hepática). Los sistemas de estadificación cardíaca y renal basados en el péptido natriurético tipo B o su prohormona N-terminal, la troponina, la proteinuria de cadenas ligeras libres y la tasa de filtración glomerular predicen con precisión el riesgo de fallecimiento y progresión a diálisis. La amiloidosis AL localizada se diagnostica mediante biopsia de los depósitos⁵.

Amiloidosis AA o secundaria

La amiloidosis AA es una complicación rara y sistémica que se puede desarrollar en cualquier desorden inflamatorio de larga duración. Las fibrillas que conforman los depósitos amiloides son derivados de la proteína amiloide sérica A (SAA), un reactante de fase aguda que se sintetiza mayoritariamente por los hepatocitos y que está regulada mediante transcripción mediada por citoquinas proinflamatorias. En los países occidentales, la baja incidencia de infecciones crónicas y los avances en tratamientos sobre enfermedades inmunes han provocado una reducción en la

La epidemiología de la amiloidosis AL no está bien caracterizada. La amiloidosis AL es una enfermedad rara, con una incidencia de aproximadamente 3 - 12 casos por millón de personas al año, y una prevalencia estimada de 30 000 a 45 000 pacientes con amiloidosis AL en los Estados Unidos y la Unión Europea. Existe un ligero predominio masculino, con casi el 60 % de los pacientes varones. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 64 años, siendo la mayoría de los pacientes mayores de 65 años y menos del 5 % de los pacientes con AL son menores de 40 años.

La amiloidosis AL se desarrolla típicamente en el contexto de una neoplasia de células plasmáticas, pero puede asociarse a otros trastornos linfoproliferativos en los que hay un exceso de secreción de cadenas ligeras libres de κ o λ , incluyendo el mieloma múltiple (MM) o la leucemia linfocítica crónica. El mieloma múltiple (MM) sintomático se diagnostica simultáneamente en aproximadamente el 10 % de los pacientes con amiloidosis AL. Además, hasta el 40 % de los pacientes con AL tienen un 10 % o más de lo habitual de células plasmáticas en la médula ósea en el momento del diagnóstico, pero no cumplen los criterios CRAB⁶. La progresión posterior a mieloma manifiesto en pacientes con amiloidosis AL aislada es poco frecuente.

incidencia de la amiloidosis AA, pasando ahora a ser menos común que la amiloidosis AL o la ATTRwt.

El **riñón** suele ser el órgano más involucrado, con proteinuria como primera manifestación clínica (Papa *et al.*, 2018).

Se han identificado distintos tipos de SAA séricos. Estos incluyen reactantes de fase aguda (SAA1 y SAA2), constitutivas (SAA4), y variantes alélicas y modificaciones postraduccionales de estos productos genéticos (Sack *et al.*, 2020). Las proteínas SAA1 y SAA2 son

5 Información disponible en: <https://www.orpha.net/es/disease>.

6 Los criterios CRAB incluyen: calcio sérico corregido > 11 mg/dl (2,75 mmol/l) o 1 mg/dl (0,25 mmol/l) por encima del límite de normalidad del laboratorio o renal (Insuficiencia):

creatinina sérica > 2 mg/dl (177 μ mol/l) o aclaramiento de creatinina 2 g/dl por debajo del límite inferior de la normalidad o Hb < 10 g/dl o hueso: una o más lesión lítica ósea, visibles con radiografía simple, TC o PET-TAC.

apolipoproteínas, fundamentalmente asociadas con HDL, pero también expresadas a nivel extrahepático como constituyentes independientes. Se sintetizan mayoritariamente en los hepatocitos, pero también en otras células entre las que se incluyen los macrófagos, las células endoteliales y células del músculo liso, mediante regulación transcripcional mediada por citoquinas proinflamatorias, especialmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina-1 (IL-1) beta y la IL-6.

Existen ciertas evidencias sobre el papel de las SAAs tanto en la regulación de la inflamación y la inmunidad como en la inducción de la expresión de citocinas/quimioquinas proinflamatorias o la activación de células inmunitarias en el lugar de la inflamación.

En condiciones fisiológicas, la SAA es captada por los macrófagos, transportada al compartimento lisosomal y degradada por completo. En los pacientes con amiloidosis, los productos intermedios de SAA mal plegados son propensos a agregarse en protofilamentos. Los glucosaminoglicanos, el componente amiloide sérico P (SAP) y los componentes lipídicos se asocian con estos productos intermedios acumulados en el espacio extracelular y se cree que contribuyen a la formación de fibrillas maduras y confieren resistencia a la proteólisis.

Teóricamente cualquier tipo de desorden inflamatorio crónico puede propiciar una amiloidosis AA, agravando su sintomatología, pero las infecciones crónicas y las artritis inflamatorias parecen ser las causas más comunes en los países desarrollados y en vías de desarrollo. En el caso de la artritis reumatoide, el tiempo de duración de la enfermedad parece ser más relevante que la gravedad de esta. Solamente una minoría de pacientes con procesos inflamatorios de larga duración desarrollan esta complicación, y parece probable que haya otros factores ambientales y genéticos que estén involucrados.

Los alelos para el gen *SAA1* alteran la propensión del SAA para auto-agregarse como fibrillas amiloides y su susceptibilidad a la degradación, independientemente de la enfermedad subyacente. Los síndromes hereditarios de fiebre periódica como la fiebre mediterránea familiar (FMF) y el síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS), están asociados a un riesgo más elevado de desarrollar amiloidosis AA.

La amiloidosis AA ha estado casi con toda seguridad infradiagnosticada; la incidencia estimada varía entre 1 y 2 casos por millón de personas/año, pero en la actualidad está disminuyendo claramente. La prevalencia entre las personas afectadas de enfermedades inflamatorias es de entre un 5 % y un 10 %, pudiendo aumentar si se consideran los pacientes asintomáticos (Papa *et al.*, 2018).

La **proteinuria** es la principal manifestación clínica en al menos el 95 % de los pacientes con amiloidosis AA, mientras que el síndrome nefrótico está presente en el 50 %. Las manifestaciones agudas son extremadamente raras pero pueden ser dramáticas, implicando ruptura no traumática que requiere cirugía.

Las pruebas de imagen o la gammagrafía con SAP para detectar depósitos amiloides pueden ser utilizadas como parte inicial del diagnóstico. Además, es necesaria una confirmación histopatológica observando los depósitos a partir de una biopsia renal o, con menos sensibilidad, aspiración de grasa subcutánea o biopsia rectal. Tras esta, la inmunohistoquímica (**Figura 5**) suele ser suficiente para determinar la proteína fibrilar en la amiloidosis AA, ya que existen anticuerpos disponibles en el mercado, pero la espectrometría de masas también puede ser un recurso útil en diagnósticos no interpretables.

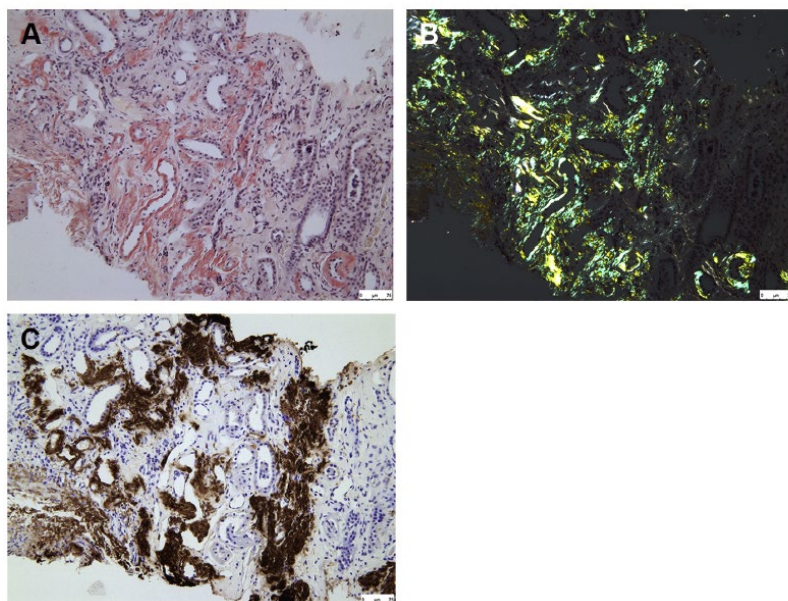


Figura 5. Biopsia renal en la que se muestra la característica apariencia histológica de los depósitos teñidos con rojo Congo (A) y la birrefringencia verde manzana bajo microscopio de luz polarizada (B). Tinción inmunohistoquímica de la misma sección con anticuerpos anti AA (C). Tomada de (Riccardo *et al.*, 2018).

La amiloidosis AA es una complicación potencialmente fatal con una media de supervivencia de 6 a 9 años. Los factores de peor pronóstico para la enfermedad incluyen niveles

elevados de creatinina sérica y proteinuria, afectación cardíaca, evidencia de depósitos a nivel hepático, enfermedad de Crohn subyacente y sepsis crónica.

Amiloidosis por transtiretina

Las amiloidosis por transtiretina (en adelante, ATTR) se producen por el depósito a nivel sistémico de la proteína transtiretina amiloide que surge del plegamiento anómalo de la transtiretina: esta es una proteína de transporte para la tiroxina y vitamina A en el plasma, sintetizada predominantemente en el hígado y que se encuentra fisiológicamente dispuesta en forma de agregados solubles de cuatro moléculas (tetrámeros).

La *International Society of Amyloidosis* (ISA) ha establecido dos formas principales de amiloidosis ATTR: la amiloidosis ATTRwt o nativa y la amiloidosis ATTRh o hereditaria, aunque tradicionalmente y debido a sus manifestaciones clínicas se habían clasificado como amiloidosis sistémica senil y polineuropatía amiloide familiar.

La transtiretina o TTR es estable en su forma homotetramérica, y la disociación de estos tetrámeros en sus monómeros es el inicio del

plegamiento anómalo de la TTR que resulta, finalmente, en la agregación en fibrillas amiloides. La mayoría de las mutaciones en el gen *TTR* resultan en la producción de una variante que es más inestable comparada con la nativa, mientras que la disociación de los tetrámeros y subsecuente agregación puede ocurrir incluso en las formas nativas de la proteína.

Estos depósitos no solamente juegan un papel crucial en la ATTRwt sino también en la ATTRh, donde se pueden depositar también a nivel cardíaco y provocar daño especialmente en los pacientes masculinos (Koike *et al.*, 2020).

La ATTRh se caracteriza por una herencia autosómica dominante. Se han descrito hasta 120 mutaciones patogénicas en el gen codificante para la TTR, siendo la más prevalente a nivel mundial la *Val30Met* (V30M) (según nomenclatura actualizada, V50M). En la actualidad existen principalmente dos formas clínicas con una fuerte correlación fenotipo-

genotipo: la ATTRh con polineuropatía (PN) por V30M, antiguamente conocida como Polineuropatía Amiloidótica Familiar (PAF) o enfermedad de Andrade, que se manifiesta generalmente en forma de polineuropatía sensitivo-motora y autonómica, con presencia en ocasiones de otras manifestaciones como cardiomiopatía, nefropatía y disfunción del sistema gastrointestinal; y la ATTRh con cardiomiopatía (CM), conocida también como Cardiomiopatía Amiloidótica Familiar (CAF) (AEMPS, 2023).

Con independencia de la mutación, todos los pacientes suelen presentar síntomas y signos relacionados tanto con las alteraciones neurológicas como con las cardíacas a lo largo de la enfermedad. La ATTRh PN suele comenzar en personas de 30-50 años y su evolución es mortal a los 9-11 años desde el inicio de los síntomas. Las variantes relacionadas principalmente con cardiopatía se asocian a una supervivencia más baja, con una esperanza de vida de 5-6 años desde el inicio de los síntomas.

La **neuropatía autonómica** puede constituir el primer síntoma clínico de la enfermedad, provocando hipotensión ortostática, diarrea y estreñimiento, náuseas y vómitos, retrasos en el vaciamiento gástrico, impotencia sexual, anhidrosis y retención urinaria o incontinencia. La **neuropatía sensorial** comienza en las extremidades inferiores, y le sigue la neuropatía motora con los años. La **miocardiopatía** se manifiesta en forma de fallo cardíaco, debido a disfunción sistólica/diastólica, alteraciones de la conducción y arritmias. La muerte se produce principalmente por malnutrición, caquexia, fallo renal, enfermedad cardíaca o muerte súbita. Así, la ATTR es por tanto una afección multisistémica, que tiene un efecto considerable en la independencia, la autonomía y la capacidad de los pacientes para trabajar, participar en la vida familiar y social, y llevar a cabo actividades de la vida diaria. El grado de progresión de la enfermedad está influido por el genotipo, la edad, los síntomas y la extensión de la discapacidad neurológica/cardiaca en el momento del diagnóstico.

Se trata de una enfermedad con consideración de ultra-rara. La prevalencia global en la Unión Europea (UE) de ATTR se estima en 0,14 casos/10 000 habitantes, existiendo zonas

endémicas con una elevada concentración de casos, como Japón, Norte de Suecia, y Portugal. En España, las zonas de mayor prevalencia son las Islas Baleares y Huelva. La incidencia anualizada en Europa ronda los 0,003-0,10 casos nuevos/10 000 habitantes.

Para el diagnóstico, se requiere de la **detección de las mutaciones en el gen de la TTR**. Como la penetrancia genética es variable, la identificación de una mutación causante de la enfermedad no se considera el único diagnóstico. La observación clínica y la biopsia de tejidos (nervio, riñón, glándulas salivales labiales, tejido graso subcutáneo o mucosa rectal) son necesarias para un diagnóstico definitivo: los depósitos amiloides se detectan mediante técnicas de tinción y microscopía habituales para la amiloidosis. Además, se recurrirá a técnicas de diagnóstico diferencial para descartar otras causas de neuropatía o amiloidosis. La utilización de electrocardiografía, ecocardiograma, y la gammagrafía con trazadores óseos, biomarcadores (péptido natriurético cerebral y troponina I o T) y la resonancia magnética cardíaca, así como la identificación de una hipertrofia ventricular inexplicable u otros hallazgos, suelen aportar toda la información necesaria para el diagnóstico de la variante cardíaca o de la afectación cardíaca (AEMPS, 2023).

Por su parte, las amiloidosis **ATTRwt** (en adelante, solo ATTRwt), han sido tratadas tradicionalmente como miocardiopatías en pacientes ancianos, concretamente en varones. En determinadas autopsias se ha demostrado que una proporción elevada de la población anciana presenta depósitos de TTRwt en el corazón, incluso en sujetos sin historial de enfermedad subyacente. El reciente desarrollo de las técnicas diagnósticas revela que la miocardiopatía como consecuencia de ATTRwt es un diagnóstico diferencial importante en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

Conforme avanza la edad, el tetrámero de TTR se vuelve menos estable, dando como resultado la liberación de intermediarios con plegamiento anómalo que en última instancia forman los depósitos amiloides, principalmente en el corazón. El desarrollo de este tipo de patologías asociadas al envejecimiento también puede deberse a la reducción de la efectividad

de los sistemas de control de calidad fisiológicos que optimizan el plegamiento de las proteínas, como consecuencia de la edad (Picken, 2020).

Es una enfermedad esporádica con inicio típico a partir de los 70 años. Es más frecuente en varones. El depósito de TTR se produce en distintos órganos, aunque la afectación cardiaca es la manifestación clínica principal. Estudios recientes realizados a partir de autopsias de pacientes con diagnóstico previo de insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada (IC-FEp) sugieren que hasta el 17 % presentan depósitos de amiloide de tipo ATTRwt. En línea con estos resultados, otro estudio reciente realizado en pacientes hospitalizados con IC-FEp mayores de 60 años identificó, mediante el uso de gammagrafía

ósea, una prevalencia del 13 % de ATTRwt (Ruberg, *et al.*, 2019). Las características asociadas, como el síndrome del túnel carpiano y la estenosis espinal lumbar pueden hacer sospechar esta enfermedad y su diagnóstico precoz.

La prevalencia en la UE de ATTRh se estima en 0,1 casos/10 000 habitantes, y de ATTRwt en 3 casos/10 000 habitantes.

El diagnóstico de ATTR-CM requiere un alto nivel de sospecha clínica y puede realizarse actualmente mediante métodos no invasivos como una gammagrafía ósea con bifosfonatos marcados con tecnecio 99, asociado a la ausencia de proteínas monoclonales en suero (diagnóstico diferencial) (AEMPS, 2022).

TRATAMIENTO

Amiloidosis de cadenas ligeras (AL)

Según se ha avanzado anteriormente, por la etiología de este tipo de amiloidosis, el solapamiento entre mieloma y amiloidosis debe ser un factor a tener en cuenta a la hora de tomar decisiones. El tratamiento debe guiarse principalmente por la afectación de los órganos, ya que los pacientes con amiloidosis AL toleran peor el tratamiento que los pacientes con mieloma. En estos últimos pueden detectarse depósitos amiloides incidentales en la médula o en el tejido adiposo sin que haya indicios de afectación de órganos vitales, y el tratamiento del mieloma no debería verse afectado por tales depósitos; sin embargo, existe un pequeño riesgo (< 5 %) de progresión posterior a una afectación visceral con amiloide, lo que debería motivar un seguimiento periódico de la función de los órganos.

El **objetivo del tratamiento** es **eliminar la producción de cadenas ligeras amiloides** por parte del clon de células plasmáticas, así como **alcanzar el nivel más bajo posible de cadenas ligeras en suero**, ya que esto detendría los depósitos amiloides y mejoraría las posibilidades de recuperación de los órganos.

Existen tratamientos para esta patología que originariamente se desarrollaron para el tratamiento del mieloma múltiple (MM), pero que también son eficaces en la amiloidosis AL. La selección del tratamiento y el conocimiento de las toxicidades encontradas en la frágil población de AL son fundamentales para una terapia segura y eficaz.

A la hora de medir la respuesta a los tratamientos, el objetivo es lograr una respuesta hematológica parcial muy buena (MBRP, diferencia entre cadenas ligeras implicadas y no implicadas < 40 mg/l) o respuesta completa (RC, inmunofijación negativa en suero e inmunofijación en suero y orina y cociente normal de cadenas ligeras libres normal), pues ambas se relacionan con un incremento de la supervivencia en los pacientes (mejor con RC). La ausencia de células plasmáticas clonales por citometría de flujo de una muestra de médula ósea al final del tratamiento, aunque no forma parte de la evaluación estándar de la respuesta hematológica, se asocia con una mejora de los resultados en comparación con la detección persistente de células plasmáticas clonales.

Los criterios de la *International Society of Amyloidosis* (ISA) refuerzan el argumento sobre que una RC está asociada con mejores resultados y, últimamente, estudios de centros independientes han mostrado que alcanzar muy bajos niveles de cadenas ligeras después de tratamiento (diferencia entre las cadenas ligeras implicadas en la patología y las no implicadas; dFLC) así como la medida de las no implicadas (iFLC) es también un valor predictivo de mejores resultados.

La respuesta hematológica debería evaluarse al menos mensualmente, siendo sus principales objetivos:

- Alcanzar respuesta hematológica completa (RC) con iFLC < 20 mg/l o dFLC < 10 mg/l.
- Pacientes que no alcancen una MBRP al tercer ciclo o menos de una respuesta parcial en el segundo ciclo deberían considerarse para el cambio de tratamiento (Wechalekar *et al.*, 2023).

En la actualidad, en nuestro país únicamente existe un fármaco con indicación autorizada para el tratamiento de las amiloidosis AL, en combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona: **daratumumab** (Darzalex®). A pesar de ello, existe evidencia sobre el uso de otros tratamientos no autorizados en España para el tratamiento de la AL, según se describirá a continuación.

La quimioterapia para el tratamiento de la amiloidosis se introdujo en 1972 en forma de melfalán y prednisona. La supervivencia media era de 12 a 18 meses.

La terapia para la amiloidosis AL se ha adoptado a partir de regímenes estudiados en el tratamiento del mieloma múltiple, junto con medidas de apoyo para tratar las complicaciones relacionadas con el depósito amiloide. Últimamente, se han completado ensayos prospectivos que estudian regímenes novedosos en la AL y constituyen un área de creciente interés para el mundo académico y la industria. El daratumumab con ciclofosfamida-bortezomib-dexametasona se convirtió en el primer

tratamiento autorizado formalmente para la amiloidosis AL en 2021 en la Unión Europea. La ventaja de un tratamiento citotóxico concreto debe sopesarse con la función orgánica basal del paciente, que puede verse significativamente comprometida por la deposición del amiloide. La evaluación estandarizada del estado de la enfermedad es clave para informar sobre la intensidad y la elección del tratamiento.

El tratamiento de la AL de nuevo diagnóstico se adapta al riesgo del paciente. La elección del agente y el régimen viene determinada por el grado de afectación orgánica, el estado funcional, la edad y el estado de la médula ósea. La decisión principal es si un paciente es candidato o no para un **trasplante autólogo de células madre (TCMA)** como parte del tratamiento inicial, o debería empezar con quimioterapia combinada sin este. Solo el 20 % de los pacientes recién diagnosticados son candidatos a recibir esta forma intensiva de tratamiento.

Los criterios de selección para el tratamiento con TCMA implican, un diagnóstico tisular confirmado de amiloidosis AL con daño orgánico terminal, edad entre 18 y 70 años, y unos valores mínimos de funcionalidad (*Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] 0-2⁷), función cardíaca (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] > 40 %), función pulmonar (saturación de O₂ > 95 % en aire ambiente, capacidad de difusión pulmonar con monóxido de carbono [DLCO] > 50 % de la prevista, ausencia de efusiones pleurales médicamente refractarias). Función hepática (bilirrubina directa < 2 mg/dl), función renal (tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) > 30 ml/min/1,73 m²) y estabilidad hemodinámica (presión arterial sistólica supina basal > 90 mmHg). Los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal por insuficiencia renal no se excluyen si se cumplen otros criterios de elegibilidad. Los niveles elevados de troponina T cardíaca (> 0,06 ng/ml) y del fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral N-terminal tipo B (NT-proBNP) (>5000 pg/ml; en la práctica, puede considerarse un

7 La escala ECOG es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses e incluso semanas. La escala ECOG valora la evolución de las

capacidades del paciente en su vida diaria, para mantener su autonomía, y se puntúa de 0 a 5, siendo 0 asintomático y 5 fallecido.

umbral de NT-proBNP inferior) se asocian a una peor supervivencia durante el TCMA (Wechalekar *et al.*, 2023).

Entre las opciones de quimioterapia, el **melfalán** (Figura 6) y la **ciclofosfamida** (en combinación con corticoides), ambos agentes alquilantes del ADN, son activos frente a los clones de células plasmáticas y tienen evidencia de uso como parte de una triple combinación con nuevos fármacos. Melfalán más dexametasona (MDex) ha demostrado ser una terapia relativamente segura para pacientes no elegibles para trasplante con mejoría de los parámetros hematológicos de hasta un 76 %, pero inferior que la combinación con bortezomib (BMDex).

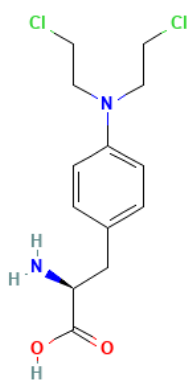


Figura 6. Estructura química de melfalán.

De hecho, los clones de células plasmáticas en las amiloidosis AL han demostrado ser particularmente sensibles a los **inhibidores del proteasoma**⁸ debido a su dependencia de esta estructura para lidiar con el estrés proteotóxico de las cadenas ligeras mal plegadas. Inhibir específicamente el proteasoma se ha probado como una terapia altamente efectiva en el tratamiento de estas amiloidosis. **Bortezomib**, ya sea en monoterapia o con dexametasona, o como parte de una triple terapia (BMDex), ha demostrado ser altamente eficaz. Se trata de un inhibidor del proteasoma que se ha diseñado específicamente para inhibir la actividad quimotripsina del proteasoma 26S⁹ en células de mamífero, de modo que es capaz de evitar la proteólisis dirigida a proteínas ubiquitinadas y afectar a múltiples cascadas de señalización intracelulares, originando en

última instancia la muerte de la célula neoplásica.

La regímenes de terapia que incluyen bortezomib se consideran la primera línea de tratamiento para las amiloidosis AL en la mayoría de centros en Europa, EE.UU. y Asia. Bortezomib presenta evidencia clínica para el tratamiento de AL recogida en ficha técnica. Sin embargo, no está autorizado en España para esa indicación.

Esa evidencia –limitada– alude a un estudio de fase 1/2 no aleatorizado y abierto para determinar la seguridad y eficacia de bortezomib en pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras (AL) tratados previamente. No se observaron problemas de seguridad nuevos respecto a los ya conocidos en el tratamiento del MM durante el estudio, y en particular, bortezomib no agravó el daño de los órganos diana (corazón, riñón e hígado). En un análisis de eficacia exploratorio, se obtuvo una tasa de respuesta del 67,3 % (incluyendo un 28,6 % de RC) medida como respuesta hematológica (proteína M) para 49 pacientes evaluados y tratados con el máximo de dosis permitido de 1,6 mg/m² semanalmente y 1,3 mg/m² dos veces a la semana. Para estas cohortes de dosis, la supervivencia a un año combinada fue del 88,1 % (AEMPS, 2022).

Otros fármacos inhibidores del proteasoma, con menos eficacia y tampoco aprobados en España frente a AL, son ixaxomib y carfilzomib, este último, con limitaciones en su uso debido a su conocida toxicidad cardiovascular y renal, que interfieren con la sintomatología de las amiloidosis AL.

Por otro lado, ciertos **agentes inmunomoduladores** son útiles en el tratamiento de la AL y forman una parte importante del arsenal terapéutico. Sin embargo, la respuesta de las células clonales tiende a ser lenta en la mayoría de los pacientes y estas opciones no están exentas de toxicidad.

Estos fármacos son, entre otros, la pomalidomida y la lenalidomida. Lenalidomida no se tolera demasiado bien a la dosis diaria

⁸ Los proteasomas son grandes complejos proteicos multicatalíticos que escinden las proteínas celulares en péptidos.

⁹ El proteasoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-

proteasoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células.

recomendada de 25 mg, por lo que, en general los pacientes con AL necesitan reducir la dosis (escalada basada en la tolerancia). Cuando se combina con MDex o ciclofosfamida/dexametasona en pacientes que no han sido tratados previamente a dosis de ≤ 15 mg/día, se han observado tasas de respuesta hematológica del 46-60 %, pero con tasas de RC bajas. La toxicidad con lenalidomida incluye la posible aparición de erupciones cutáneas, complicaciones trombóticas, infecciones, fatiga y deterioro de la función renal. La pomalidomida tiene un perfil renal más favorable y se tolera mejor en comparación a lenalidomida. Además, este grupo de medicamentos está asociado a un aumento del NT-proBNP, en general transitorio, pero que requiere de cierta monitorización cardíaca.

Finalmente, pero quizás lo más importante, **daratumumab** es el único fármaco aprobado en España para el tratamiento de la AL de nuevo diagnóstico en combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona. Se trata de un anticuerpo monoclonal (AcM) humano de tipo IgG1 κ que se une a la proteína CD38 expresada en la superficie de las células de diversos procesos hematológicos malignos, incluyendo las células plasmáticas clonales en el mieloma múltiple y la amiloidosis AL, así como en otros tipos celulares y tejidos. La proteína CD38 tiene múltiples funciones tales como la adhesión mediada por receptores, la transducción de señales y la actividad enzimática, catalizando el metabolismo del ADP-ribosa cíclica y el NADP, dos mensajeros del Ca²⁺ que son estructural y funcionalmente distintos y que tienen como destino el retículo endoplasmático y los depósitos lisosomales de Ca²⁺.

Daratumumab ha demostrado que inhibe potentemente el crecimiento *in vivo* de las células tumorales que expresan la proteína CD38. De acuerdo con estudios *in vitro*, daratumumab puede utilizar diversas funciones efectoras y causar la muerte de las células tumorales por distintos mecanismos inmunológicos, tales como lisis celular mediante citotoxicidad dependiente del complemento, citotoxicidad mediada por anticuerpos y fagocitosis celular dependiente de anticuerpos en neoplasias malignas que expresan la proteína CD38. También *in vitro* se ha observado que este fármaco induce la apoptosis celular tras entrecruzamiento mediado por el fragmento Fc. Además,

modula la actividad enzimática de la proteína CD38, inhibiendo la actividad de la enzima ciclase y estimulando la actividad de la enzima hidrolasa. No se conoce bien el significado de estos efectos en el marco clínico ni las implicaciones sobre el crecimiento del tumor. A nivel celular, daratumumab ha demostrado disminuir un subgrupo de células supresoras derivadas de la estirpe mieloide (CD38+MDSCs), células T reguladoras (CD38+Tregs) y células B reguladoras (CD38+Bregs) mediante lisis celular.

También se sabe que los linfocitos T (CD3+, CD4+ y CD8+) expresan CD38 en función de la fase de desarrollo y del nivel de activación. De hecho, se observaron aumentos significativos en los recuentos absolutos de linfocitos T CD4+ y CD8+ y en los porcentajes de linfocitos en sangre periférica y en la médula ósea con el tratamiento con daratumumab. Estos linfocitos serán los que intervengan en la muerte de la célula tumoral. Además, se constató por secuenciación de ADN de receptores de linfocitos T que la clonalidad de estos aumentaba con el tratamiento con daratumumab, lo que indica que estos efectos inmunomoduladores podrían contribuir a la respuesta clínica.

En el ensayo clínico de fase 3 ANDROMEDA se comparó daratumumab subcutáneo en combinación con bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona (VCD) frente a 6 ciclos de bortezomib-ciclofosfamida-dexametasona (terapia estándar) en pacientes recién diagnosticados. El tratamiento con daratumumab se mantuvo hasta los 18 meses en el brazo dara-VCD. Tras la finalización de los 6 ciclos iniciales, la combinación dara-VCD mejoró las tasas de RC (objetivo primario del estudio) hasta el 53 % (vs. 18 % del grupo VCD estándar). Las tasas de respuesta hematológicas globales fueron también significativamente más altas (92 % vs. 77 %) así como las tasas de MBRP (79 % vs. 49 %), con resultados similares para pacientes

con t(11;14)¹⁰ y con enfermedad cardíaca estadio 3 (aunque el estudio no estaba planteado para estos objetivos). A los 6 meses, las tasas de respuesta de los órganos fueron también favorables para dara-VCD (cardíaco: 42 % vs. 22 %; renal: 53 % vs. 24 %) y, además, mejoraron aún más a los 18 meses, hecho que no se contempló para el brazo control. La mortalidad temprana fue similar entre los grupos y la supervivencia a largo plazo no se evaluó.

El objetivo secundario de supervivencia libre de progresión de daño orgánico (MOD-PFS, por sus siglas en inglés) que se definió como un objetivo compuesto de fallo renal o cardíaco, empeoramiento hematológico o muerte, mejoró en el brazo dara-VCD, debido fundamentalmente a las tasas de empeoramiento hematológico más bajas. Respecto a la toxicología de esta nueva combinación, hubo un

incremento en las tasas de infección, pero no se observaron signos claros de toxicidad cardíaca (Wechalekar *et al.*, 2023).

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado (≥ 20 % de pacientes) con daratumumab (tanto con la formulación intravenosa como con la subcutánea) administrado tanto en monoterapia como en combinación fueron reacciones relacionadas con la perfusión (RRPs) en la formulación intravenosa, fatiga, náuseas, diarrea, estreñimiento, fiebre, tos, neutropenia, trombocitopenia, anemia, edema periférico, neuropatía periférica sensitiva e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves fueron neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sepsis, edema pulmonar, gripe, fiebre, deshidratación, diarrea, fibrilación auricular y síncope (AEMPS, 2022)

Amiloidosis secundaria (AA)

La disponibilidad global de agentes eficaces para controlar patologías inflamatorias crónicas, como el uso de antibióticos y biológicos, va a reducir probablemente la incidencia de la AA en el futuro. No obstante, una vez la AA está instaurada, la supresión a largo plazo de los niveles plasmáticos de proteína amiloide sérica A (SAA) es fundamental para mejorar la salud del paciente y los resultados a nivel renal y se alcanzaría tratando profundamente la patología subyacente con el propósito de la normalización de la respuesta aguda hepática. En esa línea, se acepta que el control de la patología inflamatoria subyacente puede ir acompañado de una reducción gradual de los depósitos amiloides y mejora de la función renal (Papa *et al.*, 2018).

El aumento del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a los depósitos amiloides ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias, específicamente las destinadas a evitar la formación de las proteínas y los depósitos amiloides, aunque actualmente en España ninguna de ellas tiene indicación

específica autorizada para el tratamiento de la AA.

En este sentido, tocilizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-6, ha demostrado ser significativamente efectivo en la reducción de los niveles séricos de SAA y en controlar el desarrollo de amiloidosis en distintas patologías autoinmunes.

El dimetilsulfóxido (un fármaco no autorizado en España), una molécula derivada de la lipoproteína intracelular de baja densidad (LDL) que interrumpe los enlaces de hidrógeno, se ha probado en pacientes con amiloidosis gastrointestinal y renal, y puede reducir los niveles de los reactantes de fase aguda y mejorar las molestias gastrointestinales a la vez que reduce los depósitos locales amiloides. Sin embargo, la mejora de la función renal solamente se consiguió tangencialmente en pacientes con proteinuria moderada al inicio del tratamiento (Amemori *et al.*, 2006).

El eprodisato (otro fármaco sin aprobación en nuestro país) es una molécula de bajo peso molecular que es similar al heparán sulfato y

10 Anomalía cromosómica recurrente común en el mieloma múltiple (MM) que consiste en la translocación del locus de la cadena pesada de inmunoglobulina (IgH). Es la alteración

citogenética más frecuente en AL, estando presente hasta en un 50 % de los casos.

que, al unirse de forma competitiva a los glucosaminoglicanos, inhibe la polimerización de las fibrillas amiloides y previene la estabilización de los depósitos amiloides. Ensayos de fase 2 mostraron una estabilización de la función renal en el 42 % de los pacientes, aunque no demostró variaciones en los niveles séricos de SAA y no se observó mejoría en la proteinuria o la supervivencia global (Dember *et al.*, 2007). Las heparinas y las estatinas también han demostrado tener un efecto beneficioso en el tratamiento de la AA, con un mecanismo de acción similar al eprodisato.

El caso de la colchicina merece una mención especial, ya que es el único fármaco que estuvo autorizado para la prevención de la amiloidosis secundaria a la fiebre mediterránea

familiar, aunque actualmente está suspendido (AEMPS, 2024).

En relación a la **terapia de soporte frente a la sintomatología específica** de la AA, hay que tener presente que la hipotensión ortostática severa puede llevar a síncope recurrentes. En estos casos, la fludrocortisona o la amiodarona han probado ser eficaces. Además, para la diarrea o la enteropatía pierde-proteínas puede mejorar con el uso de antibióticos para disminuir la sobrecarga bacteriana, pulsos de prednisona o con el uso de la combinación de prednisolona y octreotida¹¹. En el caso de la progresión del daño a nivel orgánico, se puede considerar el trasplante, especialmente si la patología inflamatoria subyacente ha mejorado (Real de Asúa *et al.*, 2014).

Amiloidosis por transtiretina ATTR (h/wt)

Es el tipo de amiloidosis para el que se dispone de un mayor arsenal farmacológico. En todo caso, para aquellos pacientes con diagnóstico confirmado por clínica, pruebas genéticas y biopsia y enfermedad leve o moderada (aquellos que inician su enfermedad antes de los 50 años y tienen historia corta de manifestaciones), el **trasplante de hígado** es el tratamiento estándar actual. Su objetivo es el de eliminar casi por completo la producción de la variante anómala de la proteína (efecto farmacológico crucial en el beneficio clínico) y detener así la progresión de la enfermedad, dado que es el mayor órgano productor de transtiretina (TTR); no obstante, la TTR normal se seguirá produciendo por el órgano implantado y puede depositarse en los depósitos de amiloide preexistentes en los tejidos, haciendo progresar la enfermedad. Entre quienes se realiza, el trasplante consigue estabilizar la progresión de la neuropatía sensorial y motora en aproximadamente el 60 % de los pacientes, principalmente en los receptores de trasplante con la mutación Val30Met; un 20 %

mejoran, aunque la reversión de la enfermedad es extremadamente rara.

Sin embargo, por los requerimientos específicos para ello, casi dos tercios de los pacientes no son candidatos a trasplante.

Con independencia de ello, los tratamientos sintomáticos son esenciales para ayudar a controlar las manifestaciones asociadas a las neuropatías sensitivo-motoras y autonómicas y las complicaciones viscerales en todos los pacientes. En general, el tratamiento de soporte estándar requiere un abordaje multidisciplinar que involucra a especialistas de neurología, gastroenterología y cardiología, debiendo instaurarse fundamentalmente tratamientos paliativos para el dolor, náuseas, vómitos y diarrea, si bien su eficacia será limitada por la progresión de la enfermedad.

La elucidación de la estructura del tetrámero y los mecanismos que contribuyen al plegamiento de la transtiretina y a la formación de las fibrillas proteicas ha permitido identificar el proceso de estabilización del tetrámero original como un elemento limitante de la

11 La octreotida es un octapéptido sintético derivado de la somatostatina de origen natural con efectos farmacológicos similares, pero con una duración de acción considerablemente superior. Inhibe la secreción aumentada patológicamente de la

hormona de crecimiento (GH) y de los péptidos y la serotonina producidos en el sistema endocrino gastro-entero-pancreático.

velocidad de formación de las fibrillas amiloides. En este sentido, se desarrollaron cálculos mecano-cuánticos que permitieron definir series de posibles candidatos para estabilizar dicha estructura, que pudieran ser utilizados durante las etapas tempranas de la enfermedad para evitar la necesidad de trasplante de hígado o, al menos, retrasarla.

De esa vía de investigación surgió **tafamidis** (Vyndaqel®, **Figura 7**) un agente modificador de la enfermedad que estabiliza cinéticamente a la transtiretina, uniéndose al sitio de unión de la tiroxina y limitando la disociación del tetrámero en monómeros, un paso crítico en la generación de fibrillas: al ser capaz de prevenir la disociación de los tetrámeros naturales o mutados de transtiretina, impide la formación de las fibrillas amiloides causantes de la amiloidosis.

Autorizado inicialmente en 2011 por la EMA en *circunstancias excepcionales*, está indicado vía oral para el tratamiento de la amiloidosis por transtiretina en pacientes adultos con **polineuropatía sintomática** en estadio 1 (progresión leve) para retrasar la alteración neurológica periférica, ya que en su ensayo pivotal mostró mejoría o estabilización significativa de los síntomas neurológicos en el 45 % de pacientes vs. 30 % con placebo; asimismo, aporta un beneficio sobre la calidad de vida de los pacientes y su estatus nutricional. Pero, además de la modestia en esos resultados, tafamidis no parece aportar una mejoría significativa en biomarcadores cardiacos en pacientes con cardiopatía infiltrativa, y el seguimiento a largo plazo de los pacientes que continuaron el tratamiento demuestra que la neuropatía progresa con el tiempo (Fernández *et al.*, 2023).

Los datos de seguridad recogidos en ficha técnica aluden a la exposición de 176 pacientes con ATTR-CM a 80 mg diarios (4 comprimidos de 20 mg) de tafamidis meglumina por vía oral en un ensayo clínico de fase 3 controlado con placebo de 30 meses en pacientes diagnosticados de ATTR-CM. La frecuencia de eventos adversos en pacientes tratados tafamidis

meglumina fue, en general, similar y comparable al placebo. Los reportados con mayor frecuencia en pacientes tratados con tafamidis fueron flatulencia (4,5 % vs. 1,7 % con placebo) y análisis de la función hepática incrementada (3,4 % vs. 1,1 %), si bien no se ha establecido una relación causal con el tratamiento para ambos tipos de eventos adversos.

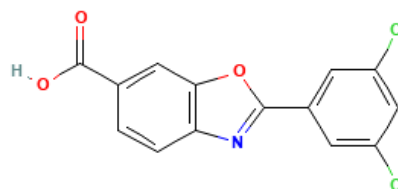


Figura 7. Estructura química de tafamidis.

Tafamidis es el único fármaco en España que en la actualidad cuenta con indicación para amiloidosis por transtiretina tanto nativa como hereditaria, en pacientes adultos con miocardiopatía. Su eficacia ha sido adecuadamente demostrada en un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de tres brazos paralelos y controlado con placebo, en el que se aleatorizaron un total de 441 pacientes con ATTR-CM nativa o hereditaria (AEMPS, 2022). La asignación al tratamiento se estratificó por la presencia o ausencia de un genotipo TTR variante (ATTRh o ATTRwt), así como por la gravedad de la enfermedad basal (clase NYHA¹²: NYHA clase I/II combinado o NYHA clase III).

El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia del fármaco en función de la reducción de la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares, así como evaluar la seguridad y tolerabilidad frente a placebo. El análisis principal predefinido utilizó una combinación jerárquica aplicando el método de Finkelstein-Schoenfeld (F-S)¹³ a la mortalidad por cualquier causa y la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares durante el ensayo, comparando el grupo de dosis de 20 mg

12 La escala NYHA es una herramienta diagnóstica que permite clasificar la gravedad de la insuficiencia cardíaca según el grado de limitación de la actividad física, donde la clase 1 es sin limitación física y la clase 4 incapacidad de realizar cualquier actividad física sin desarrollo de síntomas.

13 La prueba de Finkelstein y Schoenfeld (FS) es un método popular de comparación generalizada por pares para analizar criterios de valoración compuestos priorizados (por ejemplo, los componentes se evalúan por orden de importancia clínica).

y 80 mg de tafamidis agrupado (incluidos los pacientes que pudieran haber tenido una reducción de dosis a 40 mg) frente a placebo.

El análisis principal demostró una reducción estadísticamente significativa ($p = 0,0006$) de la mortalidad por cualquier causa y de la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares en el grupo de las dos dosis agrupadas (70,5 %) frente a placebo (57,1 %) en el mes 30. El análisis de los componentes individuales del análisis principal (mortalidad por cualquier causa y hospitalización por causas cardiovasculares) también probó reducciones significativas a favor de tafamidis. Así, la mortalidad por cualquier causa (incluyendo trasplantes e implantación de dispositivos cardíacos) para los grupos de tafamidis y placebo fue del 29,5 % y 42,9 %, respectivamente (HR: 0,70; IC_{95%} 0,51-0,96), lo que indica una reducción relativa del 30,2 % en el riesgo de muerte en relación con el grupo placebo ($p = 0,0259$).

En cuanto a la frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares, hubo un 52,3 % y 60,5 % pacientes con al menos una hospitalización en los grupos de tafamidis agrupados y placebo, respectivamente. La frecuencia de hospitalizaciones por causas cardiovasculares por año fue de 0,48 (IC_{95%} 0,42 a 0,54) y 0,70 (IC_{95%} 0,62 a 0,80), presentando estas diferencias significación estadística: riesgo relativo de 0,68, o sea, una reducción del 32 % (IC_{95%} 0,56 a 0,81; $p < 0,0001$) (AEMPS, 2022).

Diflunisal, un antiguo AINE ampliamente conocido, actúa de forma similar a tafamidis: estabiliza *in vitro* los tetrámeros de TTR impidiendo su desagregación, la liberación de monómeros y la formación de fibrillas de amiloide por monómeros TTR mal plegados. Aunque sin efecto sobre las manifestaciones cardíacas, ha demostrado capacidad para reducir la progresión de la neuropatía en comparación con placebo, tanto en pacientes en estadios iniciales como más avanzados, con mutaciones

Val30Met y otras diferentes, si bien no ha sido aprobado en ningún país de la UE para esta indicación. En España no se encuentra comercializado tampoco para otros fines.

De modo interesante, la farmacoterapia de la amiloidosis hereditaria (o familiar) por TTR ha conocido importantes novedades y avances en los últimos años: se han introducido distintos tratamientos etiológicos que han permitido lograr un beneficio notable en el manejo de la polineuropatía, dos de ellos son el oligonucleótido antisentido inotersén y el ARN pequeño de interferencia patisirán.

Inotersén (Tegsedi®) se une de manera selectiva a la región no traducida en 3' del ARNm de la TTR humana, tanto mutada como salvaje, y provoca su degradación a través de la escisión mediada por la RNasa H1.

En el estudio pivotal, el tratamiento durante 15 meses con inotersén demostró una eficacia en la estabilización de los síntomas neurológicos periféricos significativamente superior a placebo (diferencia de 15 puntos en la escala mNIS+7¹⁴) y en la calidad de vida de los pacientes (diferencia de 9 puntos en el cuestionario Norfolk QoL-DN¹⁵). En el análisis primario, los cambios en la puntuación compuesta del valor inicial mNIS+7 a la semana 66 mostraron una diferencia del cambio entre los grupos de tratamiento favorable para inotersén de -19,73 puntos (IC_{95%} -26,43 a 13,03; $p < 0,001$). El cambio respecto al valor basal en el cuestionario Norfolk QoL-DN fue de -11,68 puntos (IC_{95%} -18,29 a -5,06; $p < 0,001$) en la semana 66 (Benson *et al.*, 2018).

Por su parte, **patisirán** (Onpattro®) fue el primer ARN pequeño de interferencia autorizado en Europa, inaugurando una prometedora ruta terapéutica, basado en una tecnología novedosa que podrá beneficiar potencialmente a pacientes afectados por una amplia variedad de enfermedades. Su mecanismo de acción

14 La escala mNIS+7 es una medida compuesta de la polineuropatía motora, sensorial y autónoma que incluye valoraciones cuantitativas de la fuerza motora y los reflejos, pruebas sensoriales, estudios de conducción nerviosa y presión arterial postural, con puntuaciones situadas entre un mínimo de 0 y un máximo de 304 puntos, en las que una mayor puntuación indica una mayor afectación. En esta escala un cambio de 2 puntos se ha definido como el cambio mínimo clínicamente significativo detectable.

15 El cuestionario validado Norfolk QoL-DN consta de 5 dominios (35 ítems puntuables) organizados temáticamente en 5 partes: funcionamiento físico/neuropatía de fibras grandes, actividades de la vida diaria, síntomas, neuropatía de fibras pequeñas y neuropatía autonómica, con un intervalo de global de puntuación desde un mínimo de -4 (mejor calidad de vida) a un máximo de +138 (peor calidad de vida).

consiste en la unión específica a una secuencia conservada en la región 3'-UTR del ARNm de la TTR, también tanto en su forma mutante como salvaje, y a través del proceso de interferencia de ARN y con mediación de la endonucleasa argonauta-2, produce la degradación catalítica de dicho ARNm.

En su estudio pivotal, patisirán, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas, demostró superioridad frente a un placebo equivalente para frenar la lesión nerviosa progresiva: tras 18 meses, el fármaco redujo una media de 6 puntos la puntuación de mNIS+7 desde el inicio (diferencia de 34 puntos respecto a placebo), indicando una ligera mejoría de los pacientes, significativa desde el 9º mes de tratamiento; también indujo una modesta mejora de su calidad de vida (diferencia de 21 puntos en el cuestionario Norfolk QoL-DN a favor de patisirán). Adicionalmente, en un estudio abierto de extensión y controlado se evaluó a pacientes que previamente habían participado en el ensayo pivotal: tras un seguimiento adicional de 12 meses, se observó un beneficio sostenido en la puntuación de mNIS+7, con una reducción mediana de 4 puntos respecto al estudio pivotal (Adams *et al.*, 2021).

El perfil toxicológico a corto-medio plazo de ambos fármacos, más benigno para patisirán, es clínicamente manejable, siendo la mayoría de los eventos adversos leves-moderados y autolimitados. Las reacciones adversas más frecuentes con inotersén son reacciones en el lugar de inyección –sobre todo, eritema, dolor y prurito–, aunque sobresale, por su gravedad, el riesgo de trombocitopenia grave y de glomerulonefritis, así como una inmunogenicidad no desdeñable. Los eventos adversos más comunes con patisirán son edema periférico y reacciones relacionadas con la perfusión.

Más recientemente, en noviembre de 2022 se autorizó en España el **vutrisirán** (Amvuttra®, comercializado por primera vez en 2023), un nuevo ARN pequeño de interferencia (ARNpi) bicatenario dirigido de manera específica al ARNm de la transtiretina, al cual degrada en el hígado mediante el mecanismo de interferencia del ARN o ribointerferencia, produciendo una reducción de los niveles séricos de TTR nativa (*wild-type*) y de sus variantes mutadas. Según ya se ha indicado, esta reducción inhibe la formación de nuevos depósitos de amiloide,

directamente relacionados con la patogenia de la ATTRh. En base a este mecanismo, vutrisirán, comercializado en un medicamento designado como huérfano, recibió autorización para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.

Vutrisirán comparte, pues, mecanismo de acción con su predecesor, patisirán, el cual fue formulado en nanopartículas con 4 excipientes lipídicos que protegían al fármaco de la acción de endo- y exonucleasas en la circulación sistémica, facilitando su liberación en el hígado (Fernández, 2020). Se diferencia de vutrisirán, en que en el caso de este último la unión covalente de varios residuos de N-acetilgalactosamina en el extremo 3' del fármaco permite conseguir una acción selectiva sobre los hepatocitos, a los que penetra por endocitosis gracias a la abundancia de receptores de asialoglicoproteína presentes en estas células del hígado.

La eficacia y la seguridad clínicas de vutrisirán han sido adecuadamente examinadas en un estudio abierto de fase 3, multicéntrico, internacional y aleatorizado en el que se utilizó patisirán como comparador (estudio HELIOS-A) y en el que participaron pacientes con diagnóstico de ATTRh en estadio 1 o 2. Los resultados de este estudio se compararon adicionalmente con los datos del grupo de placebo de un estudio previo de fase 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado y doble ciego diseñado para la evaluación de patisirán (APOLLO). La variable principal de eficacia fue el cambio en la puntuación mNIS+7 en el mes 18 respecto a la línea de base en comparación con el grupo de placebo del estudio APOLLO, mientras que el cambio frente a placebo en la puntuación Norfolk QoL-DN hasta el mes 18 fue el principal objetivo secundario. También se analizó la reducción de los niveles sanguíneos de TTR en el mes 18 en comparación con patisirán en términos de no inferioridad.

De acuerdo a los resultados publicados (Adams *et al.*, 2023), el tratamiento con vutrisirán se asoció con una mejora estadísticamente significativa en la medida de la polineuropatía según la escala mNIS+7 en comparación con placebo tras 18 meses de tratamiento. La diferencia en la media ajustada por mínimos cuadrados fue de -28,6 puntos a

favor de vutrisirán (IC₉₅ % -34,0 a -23,1; p< 0,0001); hasta el mes 9 (objetivo secundario) esta diferencia fue de -17,0 puntos a favor de vutrisirán (IC₉₅ % -21,8 a -12,2; p< 0,0001). Los pacientes tratados con vutrisirán también experimentaron una mejora estadísticamente significativa en la calidad de vida en comparación con placebo según la escala Norfolk QoL-DN, con una diferencia en la media de las puntuaciones de -21,0 puntos (IC₉₅ % -27,1 a -14,9; p< 0,0001).

Así pues, aunque el pronóstico de los pacientes con amiloidosis ATTR a corto y medio plazo ha mejorado gracias a estas nuevas terapias, su perfil beneficio-riesgo a largo plazo sigue siendo un aspecto de interés a contemplar en el seguimiento de los pacientes, especialmente por las siguientes cuestiones:

- La **depleción a largo plazo de los niveles de la transtiretina** podría tener implicaciones negativas en los pacientes debido a sus funciones fisiológicas. Existe evidencia del papel de la TTR como agente neuroprotector y regulador del metabolismo, y por ello es fundamental observar los efectos que a largo plazo pueda tener la supresión de las funciones de esta proteína.
- La mayor parte de los ensayos clínicos de los silenciadores de genes evalúan la eficacia para los síntomas de polineuropatía, siendo los objetivos primarios cambios en la gravedad de la patología neuropática medida mediante mNIS+1 y la escala QOL-DN. Existe un interés creciente en el uso de estos tratamientos para las cardiomiopatías por amiloidosis y, por lo tanto, la necesidad de establecer sistemas de medida estandarizados para observar la mejora en esta afectación cardíaca, por ahora únicamente medida para tafamidis.
- Se abre la puerta al **uso combinado de diferentes estrategias terapéuticas**, ya que

las existentes, aunque inducen reducciones en el entorno del 80-95 % en los niveles de TTR plasmáticos, permanecen remanentes ciertos niveles con potencial plegamiento anómalo y, por lo tanto, posibles efectos patogénicos. En cualquier caso, es esperable que la estabilización del tetrámero de TTR y la reducción de la producción tengan resultados clínicos favorables para el paciente (Ioannou *et al.*, 2023).

Con visos a futuro, y en relación con vías abiertas de investigación, la ATTR se erige como un modelo prototípico de enfermedad que podría ser objeto de la **tecnología CRISPR/Cas-9** de edición genómica *in vivo*: la TTR está codificada por un único gen, y el TTR circulante se sintetiza mayoritariamente en el hígado. Los sistemas dirigidos de edición genómica al hepatocito tienen el potencial de “apagar” completamente la producción de TTR y, por lo tanto, prevenir la formación de fibrillas amiloides. En esa línea, la terapia experimental NTLA-2001 está basada en la citada tecnología que se transporta por una nanopartícula lipídica. En un estudio clínico multicéntrico de fase 1, de dos partes, abierto y de dosis única en pacientes con ATTR (neuropatía y cardiomiopatía) se evaluaron su seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica. Los resultados provisionales mostraron que NTLA-2001 producía una reducción de TTR dependiente de la dosis. En el día 28 después de su administración intravenosa única, la reducción media de la proteína TTR fue del 52 % (rango de 47 a 56) en el grupo que recibió una dosis de 0,1 mg/kg y del 87 % (rango: 80-96) en el grupo que recibió una dosis de 0,3 mg/kg (Gilmore *et al.*, 2021). En la actualidad (octubre 2024), existen tres ensayos clínicos vigentes para evaluar este tipo de tecnología en ATTR, uno de ellos en fase 3, autorizado y en periodo de reclutamiento¹⁶.

¹⁶ Información disponible en: <https://euclinical-trials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en>.

EL PAPEL ASISTENCIAL DEL FARMACÉUTICO

Los farmacéuticos, como profesionales sanitarios expertos en el medicamento, pueden participar –y, de hecho, participan– a cualquier nivel en la investigación clínica de nuevas opciones farmacoterapéuticas, con una particular perspectiva integradora. El perfil profesional del farmacéutico se ha ido especializando en distintos campos, si bien el conocimiento de los medicamentos es la esencia de la profesión en todos ellos.

Las amiloidosis, como exponentes de enfermedades raras, requieren del esfuerzo a todos los niveles para afrontar el reto de la **investigación** y el acceso universal de los pacientes a tratamientos eficaces, seguros y de calidad. Este tipo de patologías constituyen un área en continuo cambio y sujeto a nuevos retos a medida que avanza el conocimiento sobre ellas. Resulta esencial dar prioridad al diagnóstico precoz y preciso y al tratamiento efectivo de estas enfermedades mediante políticas específicas y financiación de la investigación. Es en este contexto donde los farmacéuticos investigadores cobran relevancia a distintos niveles¹⁷.

A nivel de investigación básica, los farmacéuticos que se desempeñan en el ámbito de la docencia y la investigación están capacitados y familiarizados con la identificación y aislamiento de principios activos de distintas fuentes, así como con la síntesis química, la química analítica, la biotecnología y los estudios farmacológicos a diferentes escalas. Desde el ámbito de la farmacia industrial y galénica, especialización propia de la profesión, los farmacéuticos contribuyen al desarrollo de novedosas formas de administración, mejorando e ideando formas farmacéuticas y optimizando procesos de obtención, que pueden ser de especial interés en el caso de enfermedades raras.

En el área de la investigación clínica, los farmacéuticos especialistas participan con frecuencia en el desarrollo experimental desde los servicios de farmacia hospitalaria, ya que

suelen participar de actividades relacionadas con la gestión de los medicamentos en investigación, incluidas su recepción, custodia y preparación antes de su uso en un paciente concreto. Entre sus tareas se encuentran las de registrar todos los movimientos del producto en investigación, su entrada, dispensación, devolución o gestión de los residuos, incluyendo su posible destrucción; también es habitual que el farmacéutico lleve una contabilidad de la medicación.

Por otra parte, dentro de la industria farmacéutica ejercen farmacéuticos en aquellos departamentos implicados en investigación clínica, a los que acceden por lo general, aunque no necesariamente, tras formaciones específicas de posgrado. El departamento comúnmente llamado de operaciones clínicas es el encargado de iniciar y desarrollar un ensayo, y en él se pueden desempeñar farmacéuticos en puestos de coordinación y como monitores, fundamentalmente. También trabajan farmacéuticos dentro del departamento de gestión de datos, principalmente en tareas de coordinación, encargados de asegurar que los datos procedentes del ensayo son completos y exactos; participan también en el diseño del cuaderno de recogida de datos y de la base de datos clínicos, transmiten las consultas para su resolución y se encargan de unificar la terminología médico-científica para que todas las entradas a la base de datos sean iguales para el mismo concepto (por ejemplo, cefalea para dolor de cabeza, jaqueca, cefalalgia, etc.). Otro campo de actuación del farmacéutico dentro de la industria tiene lugar en los departamentos médicos, colaborando en el diseño de protocolos, la elaboración de informes, enmiendas y cualquier otro documento de carácter técnico relacionado con un ensayo clínico.

Además del papel en la investigación, el farmacéutico hospitalario desempeña una función clave en la optimización del tratamiento de los pacientes con amiloidosis, con gran relevancia si se tienen en cuenta los perfiles toxicológicos

¹⁷ Información disponible en:
<https://www.who.int/news/item/27-02-2018-statement-for-rare-disease-day>.

ya descritos para las opciones farmacológicas disponibles frente a las amiloidosis. El cada vez más pronunciado avance de la investigación en este grupo de enfermedades obliga –y permite– al farmacéutico hospitalario a una constante necesidad de formación científica con el objetivo de mantenerse actualizado en los aspectos farmacológicos de estos novedosos tratamientos. La selección de un determinado medicamento deberá someterse generalmente a la evaluación por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del centro hospitalario, donde participan farmacéuticos, con el objetivo de garantizar su calidad, seguridad, eficacia y eficiencia. Una vez seleccionado el medicamento y realizada su adquisición por parte del servicio de farmacia hospitalaria, deberá garantizarse su adecuada recepción y almacenamiento.

El farmacéutico hospitalario participa de manera muy activa en la optimización del tratamiento de los pacientes con amiloidosis debido a que son pacientes muy complejos y los medicamentos empleados en su tratamiento son medicamentos novedosos y no exentos de toxicidad. El farmacéutico participa como miembro de la Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospitalaria en la selección de los medicamentos más adecuados para ser incluidos en el formulario del hospital. También, y debido a la elevada complejidad de estos pacientes y de sus tratamientos, participa activamente en la Comisión Multidisciplinar Hospitalaria del Abordaje de la Amiloidosis, encargada del abordaje integral de los pacientes afectados, así como de la elaboración de los protocolos de tratamiento farmacológico de la enfermedad. Posteriormente, en la dispensación del medicamento, el farmacéutico de hospital informa detalladamente al paciente en la primera dispensación sobre el tratamiento que va a recibir tanto verbalmente como por medio de material escrito y, posteriormente, en las sucesivas visitas, realiza un adecuado seguimiento farmacoterapéutico del tratamiento.

Por otro lado, a pesar de que todos los medicamentos con indicación en el tratamiento de las amiloidosis autorizados son de **uso hospitalario** según su calificación administrativa por la AEMPS, la **farmacia comunitaria** cumple con una importante función de asistencia sanitaria a estos pacientes, habida cuenta de que serán

pacientes crónicos que desarrollen su vida diaria en el ámbito ambulatorio. Dada la capilaridad de la red de más de 22 220 farmacias con las que cuenta España, en las que trabajan más de 50 000 farmacéuticos, resulta fundamental contar con su colaboración en la provisión de educación sanitaria y en los procesos de seguimiento farmacoterapéutico y farmacovigilancia.

En este sentido, cabe resaltar la importancia de la detección precoz de posibles efectos adversos asociados al tratamiento de la amiloidosis. Muchos medicamentos utilizados para tratar las amiloidosis, como los agentes inmunosupresores, quimioterapéuticos o tratamientos antiinflamatorios, presentan un característico perfil de seguridad con el que el farmacéutico comunitario, dada su situación de cercanía a estos pacientes, debe estar familiarizado.

A modo de ejemplo, en el caso de bortezomib, específicamente indicado en amiloidosis AL, destaca como efecto adverso la neuropatía periférica, que puede manifestarse con entumecimiento o dolor en las extremidades, y su riesgo se incrementa en tratamientos prolongados; también son características diversas citopenias (trombocitopenia, neutropenia, anemia) por toxicidad hematológica. Con daratumumab, también indicado en amiloidosis AL, son frecuentes las reacciones asociadas a la perfusión intravenosa (fiebre, escalofríos, hipotensión), siendo los pacientes tratados con este fármaco más susceptibles a determinadas infecciones (principalmente respiratorias o del tracto urinario), que pueden llegar a ser graves. Lenalinomida y pomalidomida, también empleados en amiloidosis AL, son inmunosupresores que se asocian con riesgo de trombocitopenia y neutropenia, trastornos que, a su vez, exponer a los pacientes a un mayor riesgo de infecciones graves. Finalmente, el agente quimioterapéutico alquilante melfalán se asocia también con un riesgo incrementado de infecciones graves debido a su efecto mielosupresor, además de producir con frecuencia efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y, en usos prolongados, un incremento de la incidencia de algunos tipos de cáncer secundario (principalmente, leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico).

A diferencia de lo que ocurre con la mayor parte de las opciones terapéuticas de la amiloidosis de cadenas ligeras o AL, en el caso de la amiloidosis por transtiretina los fármacos empleados se han desarrollado recientemente, por lo que la experiencia de uso asociada a ellos es menor que, por ejemplo, para bortezomib o melfalán (daratumumab, autorizado en 2016 y disponible en España desde 2020, constituiría una excepción).

A este respecto, **inotersén** y **patisirán** (comercializados en España desde 2020) y **vutrisirán** (desde 2023), incorporan, además de novedosos mecanismos de acción (patisirán y vutrisirán son dos ARN pequeños de interferencia e inotersén es un oligonucleótido antisentido), un perfil toxicológico también distinto. Por lo general, las reacciones adversas más frecuentes con estos fármacos son las relacionadas con la administración (eritema y dolor en el lugar de administración, escalofríos), si bien inotersén produce con frecuencia determinados trastornos hematológicos (anemia y trombocitopenia). En cambio, algunos efectos respecto de los que se puede realizar de manera sencilla un seguimiento habitual en la farmacia comunitaria, como las artralgias o dolores en las extremidades, son más comunes con patisirán y vutrisirán.

Cabe considerar también, teniendo en cuenta la probabilidad de que los pacientes con algún tipo de amiloidosis presenten comorbilidades que requieran de tratamientos adicionales, la posibilidad de que se produzcan **interacciones** farmacológicas. A nivel farmacocinético, es preciso recordar que bortezomib es sustrato

del CYP450 (concretamente, del CYP3A4 y, en menor medida, del CYP2C19); por ello, inhibidores de estas enzimas (como ketoconazol o claritromicina) o inductores (como rifampicina, fenitoína o el hipérico) pueden incrementar o disminuir, respectivamente, la exposición sistémica a este fármaco, alterando así su perfil de eficacia y seguridad. Por otro lado, se deben tener también presentes posibles riesgos derivados de la combinación de daratumumab, lenalidomida, pomalidomida o melfalán con otros agentes que modifiquen la respuesta inmunitaria (inmunomoduladores o inmunosupresores), pues podrían agravar el riesgo de infecciones graves.

Para terminar, se debe también poner en valor el papel del farmacéutico como informador sobre investigaciones clínicas. Aunque en España no es todavía muy habitual que una persona interesada en participar en un ensayo clínico se dirija a una farmacia comunitaria o servicio de farmacia hospitalaria para solicitar información y consejo, esto sí es común en otros países en los que la investigación clínica está más a pie de calle (por ejemplo, en EE.UU.). Los pacientes demandan cada vez más información sobre las fases de la investigación y los laboratorios están cada vez más implicados en transmitir a la población información fácilmente comprensible sobre la investigación de nuevos medicamentos. Los farmacéuticos tienen una posición privilegiada y la formación necesaria para tomar ese rol en el asesoramiento a los pacientes de este tipo de enfermedades raras y, en su caso, a sus cuidadores.

BIBLIOGRAFÍA

- **Adams D, Polydefkis M, González-Duarte A, Wixner J, Kristen AV, Schmidt HH *et al*** Long-term safety and efficacy of patisiran for hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: 12-month results of an open-label extension study. *Lancet Neurol.* 2021; 20(1): 49-59. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30368-9. Errata en: *Lancet Neurol.* 2021; 20(2): e2.
- **Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk J *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.
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Informe de Posicionamiento Terapéutico de daratumumab (Darzalex®) en combinación con ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona en pacientes con Amiloidosis Sistémica de Cadenas Ligeras. PT 95-2023/V1/12012023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-095-2023-Darzalex.pdf>
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tafamidis (Vyndaqel®) en el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina en pacientes adultos (ATTR-CM). I IPT, 18/2022. V1. 2022. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_18-2022-Vyndaqel.pdf
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Vutrisirán (Amvuttra®) en el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina. IPT-195/V1/07112023. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-195-Amvuttra-vutrisiran.pdf#:~:text=La%20neuropat%C3%ADa%20auton%C3%B3mica%20puede%20ocurrir%20como%20el%20primer%20s%C3%ADntoma%20cl%C3%ADnico>
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**. Ficha técnica de Bortezomib STADA. 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82911/FT_82911.htm#5
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**. Ficha técnica de Colchicina RIA. 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/84475/FT_84475.htm#4
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**. Ficha técnica de Darzalex®. 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101001/FT_1161101001.html
- **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**. Ficha técnica de Vyndaqel®. 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11717001/FT_11717001.html
- **Amemori S, Iwakiri R, Endo H, Ootani A, Ogata S, Noda T, *et al*** Oral dimethyl sulfoxide for systemic amyloid A amyloidosis complication in chronic inflammatory disease: a retrospective patient chart review. *J Gastroenterol.* 2006 May;41(5):444-9. doi: 10.1007/s00535-006-1792-3.
- **Arosio P, Michaels TC, Linse S, Månsson C, Emanuelsson C, Presto J *et al*** Kinetic analysis reveals the diversity of microscopic mechanisms through which molecular chaperones suppress amyloid formation. *Nat Commun.* 2016; 7:10948. DOI: 10.1038/ncomms10948.
- **Bemporad F, Chiti F**. Protein misfolded oligomers: experimental approaches, mechanism of formation, and structure-toxicity relationships. *Chem Biol.* 2012; 19(3):315-27. DOI: 10.1016/j.chembiol.2012.02.003.
- **Benson MD, Berk JL, Dispenzieri A, Damy T, Gillmore JD, Hazenberg BP**. Tissue biopsy for the diagnosis of amyloidosis: experience from some centres. *Amyloid.* 2022 Mar;29(1): 8-13. DOI: 10.1080/13506129.2021.1994386.
- **Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y *et al*** Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2018; 25(4): 215-9. DOI: 10.1080/13506129.2018.1549825.
- **Benson MD, Kincaid JC**. The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve.* 2007 Oct;36(4): 411-23. DOI: 10.1002/mus.20821.
- **Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK *et al*** Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2018; 379(1): 22-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1716793.
- **Buxbaum JN, Dispenzieri A, Eisenberg DS, Fändrich M, Merlini G, Saraiva MJM *et al*** Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid.* 2022; 29(4): 213-9. DOI: 10.1080/13506129.2022.2147636.
- **Caballero Portero P, Fernández Moriano C**. Vutrisirán (Amvuttra®) en amiloidosis hereditaria por transtiretina. *Panorama Actual Med.* 2023; 47(468): 1359-67.
- **Chiti F, Dobson CM**. Protein Misfolding, Amyloid Formation, and Human Disease: A Summary of Progress Over the Last Decade. *Annu Rev Biochem.* 2017 Jun 20;86:27-68. doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-045115.
- **Eanes ED, Glenner GG**. X-ray diffraction studies on amyloid filaments. *J Histochem Cytochem.* 1968 Nov;16(11):673-7. doi: 10.1177/16.11.673.
- **European Medicines Agency (EMA)**. Darzalex®. European Public Assessment Report (EPAR) - variation. 2021. EMA/433036/2021. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/darzalex-h-c-4077-ii-0043-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- **Gertz MA, Dispenzieri A**. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA.* 2020; 324(1): 79-89. DOI: 10.1001/jama.2020.5493.
- **Gillmore JD, Gane E, Taubel J, Kao J, Fontana M, Maitland ML**. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med.* 2021; 385(6): 493-502. DOI: 10.1056/NEJMoa2107454.
- **Iadanza MG, Jackson MP, Hewitt EW, Ranson NA, Radford SE**. A new era for understanding amyloid structures and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018 Dec;19(12):755-773. doi: 10.1038/s41580-018-0060-8.
- **Ioannou A, Fontana M, Gillmore JD**. RNA Targeting and Gene Editing Strategies for Transthyretin Amyloidosis. *BioDrugs.* 2023;37(2): 127-42. DOI: 10.1007/s40259-023-00577-7.
- **Koike H, Katsuno M**. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Ther.* 2020; 9(2): 317-33. DOI: 10.1007/s40120-020-00210-7.
- **Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Paladini G, Hawkins PN *et al*** Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4(1): 38. DOI: 10.1038/s41572-018-0034-3.
- **Mucchiano GI, Häggqvist B, Sletten K, Westermark P**. Apolipoprotein A-1-derived amyloid in atherosclerotic plaques of the human aorta. *J Pathol.* 2001; 193(2): 270-5. DOI: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH753>3.0.CO;2-S.
- **Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED *et al*** Systemic amyloidosis from A (AA) to T

- (ATTR): a review. *J Intern Med.* 2021; 289(3): 268-92. DOI: 10.1111/joim.13169.
- **Papa R, Lachmann HJ.** Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018; 44(4): 585-603. DOI: 10.1016/j.rdc.2018.06.004.
 - **Picken MM.** The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematol.* 2020; 143(4): 322-34. DOI: 10.1159/000506696.
 - **Real de Asúa D, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadifñanos J.** Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clin Epidemiol.* 2014; 6: 369-77. DOI: 10.2147/CLEP.S39981.
 - **Rochet JC, Lansbury PT Jr.** Amyloid fibrillogenesis: themes and variations. *Curr Opin Struct Biol.* 2000; 10(1): 60-8. DOI: 10.1016/s0959-440x(99)00049-4.
 - **Ruberg FL, Grogan M, Hanna M, Kelly JW, Maurer MS.** Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Jun 11;73(22):2872-2891. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
 - **Sack GH Jr.** Serum Amyloid A (SAA) Proteins. *Subcell Biochem.* 2020; 94: 421-36. DOI: 10.1007/978-3-030-41769-7_17.
 - **Wechalekar AD, Cibeira MT, Gibbs SD, Jaccard A, Kumar S, Merlini G et al.** Guidelines for non-transplant chemotherapy for treatment of systemic AL amyloidosis: EHA-ISA working group. *Amyloid.* 2023; 30(1): 3-17. DOI: 10.1080/13506129.2022.2093635.
 - **Yazaki M, Liepnieks JJ, Kincaid JC, Benson MD.** Contribution of wild-type transthyretin to hereditary peripheral nerve amyloid. *Muscle Nerve.* 2003; 28(4): 438-42. DOI: 10.1002/mus.10452.