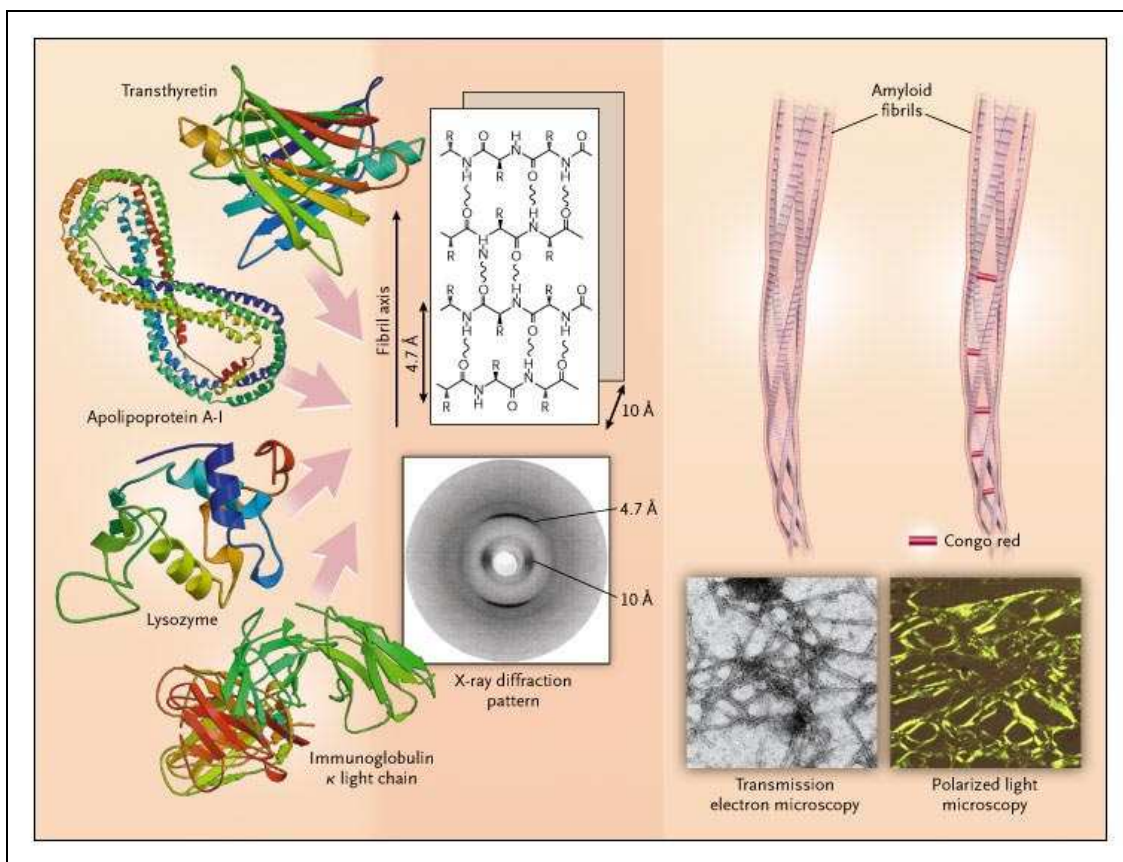


AMILOIDOSIS: MECANISMOS MOLECULARES

La amiloidosis es una enfermedad asociada a diversas patologías inflamatorias crónicas, infecciosas, e incluso degenerativas (vg. enfermedad de *Alzheimer*), cuya principal característica bioquímica es un plegamiento incorrecto de algunas proteínas extracelulares. Éstas adoptan conformaciones erróneas, asociándose entre ellas según un proceso cooperativo, termodinámicamente favorable, para formar fibrillas insolubles que terminan por dañar muy de manera muy grave, a veces irreversible, la función del órgano.



Estructura tridimensional de cuatro proteínas con capacidad amiloidogénica (transtirretina, apolipoproteína A-1, lisozima e inmunoglobulina de cadena ligera κ). Como se representa en la figura, estas cuatro proteínas pueden adquirir la conformación en hoja plegada β antiparalela, con distancias entre hebras de 4,7 Å; y de 10–13 Å entre hojas. Como se explica en el texto, con independencia de la conformación de la proteína de partida, todas se pliegan en una conformación de hoja plegada β , que da lugar a su asociación en microfibrillas indistinguibles.

La imagen se obtiene (con permiso legal) de la revista New England Journal of Medicine

Las proteínas amiloidogénicas tienden a adoptar la conformación en hoja plegada β , conformación que facilita las interacciones que dan lugar a las fibrillas amiloides. El diagnóstico se lleva a cabo por la observación al microscopio electrónico de estas fibrillas, previa tinción con el [colorante Rojo Congo](#).

El depósito amiloide en el tejido nervioso subyace a la enfermedad de *Alöis Alzheimer*.

Alrededor de un millón de personas en todo el mundo deben someterse a diálisis para su supervivencia. Todas ellas se hallan en riesgo de desarrollar amiloidosis.

Hasta ahora, se han identificado 21 proteínas como proteínas amiloidogénicas, esto es, que pueden asociarse dando lugar a depósitos amiloides. A pesar de las diferencias en su secuencia de aminoácidos (configuración primaria), estas proteínas son camaleónicas, pudiendo plegarse de varias maneras, dos preferentemente (**hélice_ α** , **hoja plegada_ β**); y, con frecuencia la conformación en hoja plegada_ β , es errónea desde un punto de vista metabólico. Todas estas proteínas, no obstante sus diferencias, dan lugar a fibrillas indistinguibles.

La conversión de la estructura de una proteína nativa en una conformación de hoja plegada β antiparalela (los extremos N-terminal y C-terminal están orientados en sentidos opuestos), es un proceso patológico estrechamente relacionado con el plegamiento fisiológico de las proteínas, que determina su estructura secundaria.

El plegamiento de una proteína recién sintetizada tiene lugar a través de una rápida secuencia de conformaciones termodinámicamente inestables hasta alcanzar la conformación más estable dentro del conjunto del citoplasma. Pero la proteína, además de su conformación fisiológica correcta, también puede plegarse de un modo erróneo.

En la enfermedad amiloide, las proteínas manifiestan una tendencia creciente a plegarse (adquirir una conformación) errónea. Este proceso amiloidogénico también se asocia al envejecimiento. Y se observa, por ejemplo, con la proteína β_2 -microglobulina, en los pacientes con un historial prolongado de hemodiálisis).

En algunas ocasiones, el plegamiento amiloidogénico deriva de una mutación (amiloidosis hereditaria).

Y una tercera situación es el remodelamiento proteolítico de una proteína precursora; y tal es el caso de la proteína precursora β -amiloide.

Proteína amiloide	Proteína precursora	A/H	Síndrome o tejido involucrado
A β	A β precursora	A/H	Enfermedad de Alzheimer; angiopatía amiloide cerebral hereditaria
APrP	Proteína priónica	A	Enfermedad neurodegenerativa <i>Creutzfeldt Jacob</i> Enfermedad neurodegenerativa Gerstmann-Sträussler-Scheinker Insomnio familiar fatal
ABri	ABri precursora	H	Demencia familiar británica
ACys	Cistatin C	H	Angiopatía amiloide cerebral hereditaria islandesa
A β 2M	β ₂ -microglobulina	A	Hemodiálisis crónica
AL	Ig cadena ligera	A	Amiloidosis primaria asociada a mieloma
AA	Amiloide sérica	A	Amiloidosis secundaria a inflamación o infección Fiebre periódica hereditaria (vg. fiebre mediterránea familiar)
ATTR	Transtirretina	A/H	Polineuropatía amiloidótica familiar Senilidad cardíaca y vascular
AApoA-I	Apolipoproteína I	H	Hígado, riñón, corazón
AApoA-II	Apolipoproteína II	H	Riñón, corazón
AGel	Gelsolina	H	Amiloidosis hereditaria finlandesa
ALys	Lisozima	H	Riñón, hígado, bazo
AFib	A α del fibrinógeno	H	Riñón

*) A (adquirida); H (hereditaria)

AMILOIDOSIS COMO ENFERMEDAD CONFORMACIONAL.-

La amiloidosis se debe considerar una enfermedad conformacional, debido a que la formación de microfibrillas es consecuencia del plegamiento erróneo de algunas proteínas.

Determinadas proteínas requieren un grado elevado de desorden estructural en sus estados nativos para ser plenamente funcionales, por ejemplo, para interactuar con su ligando fisiológico. Estas proteínas tienen conformaciones “abiertas”, lo que facilita la interacción con su ligando, pero al precio de poder plegarse, bajo determinadas condiciones, en estructuras erróneas. Un ejemplo: la **apolipoproteína-AI**: la proteína se mantiene plegada cuando se halla unida a los lípidos. Esta proteína (apolipoproteína-AI) y otras (apolipoproteína-AII, apolipoproteína-E, proteína amiloide sérica) pertenecen al mismo grupo de proteínas, con una gran plasticidad conformacional; y todas ellas, por esa misma razón, son amiloidogénicas.

CONSTITUYENTES PRINCIPALES DE LAS FIBRILLAS AMILOIDES.-

Los depósitos amiloides contienen glucoproteínas pertenecientes a la familia de las pentraxinas. Constituyen la fuente principal de carbohidratos del amiloide natural.

Otro componente es el heparan-sulfato proteoglucano.

La apolipoproteína-E, es un componente común de las fibrillas amiloides en la enfermedad de *Alzheimer*. Diversos estudios epidemiológicos han evidenciado un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de *Alzheimer* entre los portadores del alelo ε4 (que codifica la síntesis de apolipoproteína-E). Sin embargo, el papel de la apolipoproteína-E, en la amiloidosis sistémica es dudoso.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA AMILOIDOSIS.-

Los síntomas varían, dependiendo de la localización de los depósitos amiloides. Los órganos que se ven afectados con más frecuencia son el corazón y los riñones. La amiloidosis renal cursa con proteinuria, síndrome nefrótico y, al cabo, fallo renal. Mientras la amiloidosis renal es común en la formas AA y AL, su prevalencia es menor en la amiloidosis ATTR, la cual cursa con neuropatía.

La afectación cardíaca se presenta muy raramente en la forma AA, es variable en la forma ATTR; y muy común en la forma AL, evidenciándose como una cardiomiopatía restrictiva que evoluciona a insuficiencia cardíaca congestiva. La neuropatía sensorial periférica y el síndrome del túnel carpiano también ocurren frecuentemente.

Los depósitos de fibrillas amiloides en el tracto gastrointestinal conducen a malabsorción. La hepatomegalia se presenta muy frecuentemente. Macroglosia, debida a depósitos de amiloide en la lengua, ocurre de modo exclusivo en la forma AL.

AA: Amiloidosis secundaria

AL: Amiloidosis de cadena ligar de inmunoglobulinas

ATTR: Amiloidosis que afecta a la proteína transtirretina

TRATAMIENTOS DE LA AMILOIDOSIS.-

El tratamiento depende en gran medida del tipo de amiloidosis y de su localización, pero ningún medicamento o combinación de medicamentos ha demostrado una indudable eficacia. El tratamiento de la amiloidosis secundaria a un proceso inflamatorio está dirigido a controlar la enfermedad de base responsable de la inflamación, para lo que se usan fármacos inmunosupresores (Clorambucilo, Ciclofosfamida y Metotrexto), inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (inhibidores de TNF α); y antagonistas del receptor de la interleucina-1 (antagonistas del receptor IL1).

El tratamiento con Colchicina es adecuado para la amiloidosis, cuando ésta es una complicación de la Fiebre Mediterránea Familiar, pero no para amiloidosis por otras causas.

Algunos estudios han puesto mostrado un incremento de la supervivencia de los pacientes con amiloidosis tratados con Melfalán+Prednisona. Esta asociación es especialmente beneficiosa en amiloidosis tipo AL, cuando la quimioterapia intensiva no se considera adecuada.

El protocolo de tratamiento VAD (acrónimo de Vincristina+Doxorrubicina+Dexametasona) se considera útil en pacientes con una edad < 70 años, sin fallo cardíaco, neuropatía periférica o neuropatía autonómica.

El tratamiento con Melfalán intravenoso a dosis elevadas + trasplante autólogo de médula ósea, ha logrado una remisión completa de la amiloidosis en algunos pacientes. En algunos ámbitos clínicos se considera el tratamiento de elección para la amiloidosis. Si bien este tratamiento puede mejorar la enfermedad renal, la terapia es muy tóxica y la selección de los pacientes que pueden ser sometidos a este agresivo tratamiento es trascendental para reducir la morbilidad y mortalidad.

En los pacientes con amiloidosis AL recién diagnosticada, la asociación Melfalán intravenosa a dosis elevadas + Dexametasona *per os*, se considera eficaz, con resultados comparables a la citada en el párrafo anterior (Melfalán intravenosa a dosis elevadas + trasplante autólogo de médula ósea).

En pacientes refractarios a otros tratamientos, se puede considerar el uso de Talidomida, asociada a dosis orales elevadas de Dexametasona.

Se han comunicado buenos resultados del tratamiento con Ciclofosfamida+Dexametasona+Talidomida.

Así mismo, se ha ensayado con “4’-yodo-4’desoxidoxorrubicina”, y con DMSO (acrónimo de Dimetilsulfóxido).

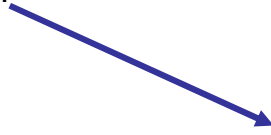
El tratamiento sintomático es también muy importante. Se debe tener en cuenta el riesgo de toxicidad asociada al tratamiento con digitálicos si existe amiloidosis cardíaca; así como vigilar una pérdida excesiva de sal y agua durante el tratamiento con diuréticos. Los “bloqueantes de los canales lentos del Ca²⁺” y los βbloqueantes están contraindicados.

Se puede considerar el trasplante renal en la enfermedad renal terminal, pero la amiloidosis recurre en el riñón trasplantado, a menos que se haya controlado la enfermedad que la desencadena.

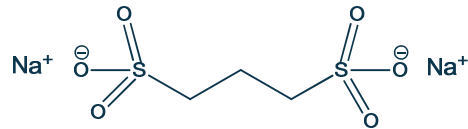
Tras los trasplantes cardíacos, los ciclos de tratamiento de quimioterapia con Epirubicina+Carmustina+Ciclofosfamida, han logrado controlar con relativa eficacia la deposición de fibrillas amiloides en el nuevo órgano.

El trasplante de hígado es el tratamiento definitivo para pacientes con amiloidosis ATTR.

Hay otras dos moléculas actualmente en fase de investigación: Ro-63-8695; y EPRODISATO DISÓDICO.

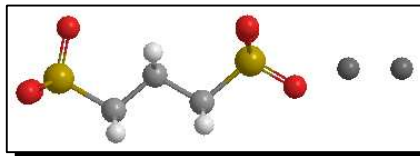


EPRODISATO DISÓDICO



EPRODISATO DISÓDICO

Propano-1,3-disulfonato sódico
Fórmula química: $C_3H_6Na_2O_6S_2$
Peso molecular (g/mol): 248,19



Eprodinato disódico estuvo comercializado en Estados Unidos con el nombre registrado de FIBRILEX®. Posteriormente se registro en la Agencia Europea del Medicamento (acrónimo en inglés EMEA) bajo la denominación de KIACTA®.

La EMEA estudió el informe para su posible registro, con una Resolución negativa (marzo de 2008) en razón de la falta de datos suficientes para su autorización.

Por lo tanto, no está comercializado actualmente (abril de 2010) en ningún país.

En España se solicitó a la Agencia Española del Medicamento desde el hospital Infanta Cristina (Badajoz), y desde la Comunidad de Madrid, en ambos casos durante 2008; y ambas peticiones fueron rechazadas con idéntico argumento: no está comercializado en ningún país, pues la FDA norteamericana lo retiró (Fibrilex®), y la EMEA no lo llegó a autorizar (Kiacta®).

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza