

¿Mejora el pronóstico de la amiloidosis sistémica el tratamiento para controlar la actividad de la enfermedad inflamatoria subyacente y reducir la concentración sérica de la proteína AA?



H. J. Lachmann, H. J. Goodman, J. A. Gilbertson, J. R. Gallimore, C. A. Sabin, J. D. Gillmore, P. N. Hawkins

Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-71

Análisis crítico: V. Barrio¹ y F. Ortiz-Herbener²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Sofía. Madrid. ²Servicio de Nefrología. Fundación Puigvert. Barcelona.

Tipo de Diseño y Seguimiento: Estudio prospectivo de cohortes. Mediana de seguimiento 86 meses (rango, 2 a 447) tras el diagnóstico, lo que representa 2,673 persona-años. Se pierden de seguimiento 47 pacientes (13%) cuyos datos se censuraron en la fecha de la última visita.

Enmascaramiento: Se realizó una evaluación ciega basal y con periodicidad anual de los depósitos de amiloide por un investigador con experiencia en la interpretación de la gammagrafía SAP.

Ámbito: Pacientes derivados al Centro Nacional de Amiloidosis de UK durante un periodo de 15 años, hasta agosto de 2005.

Pacientes: Se incluyen la totalidad de los 374 derivados con amiloidosis sistémica. El diagnóstico se confirmó en 320 pacientes (86%) por inmunohistoquímica (Rojo Congo y anticuerpos monoclonales específicos para la proteína AA sérica (SAA), Euro-Diagnostica) y en 54 de forma no invasiva. Los criterios de inclusión fueron depósito de amiloide en la gammagrafía SAP (*serum amyloid P component*), evidencia de enfermedad inflamatoria crónica, ausencia de mutaciones en los genes que codifican las proteínas transtiretina, cadena α del fibrinógeno A, apolipoproteína A-I, apolipoproteína A-II y lisozima (para descartar las formas hereditarias), ausencia de cadenas ligeras libres en suero y de pico monoclonal de Ig en suero y orina por inmunofixación (para descartar amiloidosis AL) y ausencia de polineuropatía o de afectación cardíaca. En el caso de que alguno de estos criterios no se cumpliera, se realizó una biopsia para confirmar el diagnóstico. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Royal Free Hospital de Londres y todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado.

Evaluaciones: Los pacientes fueron sometidos a una evaluación clínica basal y posteriormente con periodicidad anual. Se obtuvieron muestras mensuales de sangre para determinar la concentración de SSA (media de 10,6 muestras por paciente y por año). Se estimó la distribución y extensión del depósito de amiloide de forma semiquantitativa en una escala de 0 a 4, con gammagrafía SAP marcada con yodo-123. El deterioro de función renal se categorizó como inicio de tratamiento renal sustitutivo (TRS) con diálisis, como incremento $\geq 25\%$ de la creatinina sérica o una disminución $\pm 25\%$ de aclaramiento de creatinina (Cr) medido con recogida de orina de 24 horas o bien como un incremento de proteinuria $\geq 50\%$ y > 1 g/día. Se consideró que la función renal había mejorado si la concentración de creatinina sérica o el aclaramiento mejoraron $\geq 25\%$, o si estos parámetros no empeoraron en el caso en el que la proteinuria disminuyera $\geq 50\%$ y al menos 0,5 g/día. Los pacientes que no cumplieran ninguna de estas condiciones, se clasificaron como con función renal estable. La proteína SAA se determinó por inmunonefelometría (analyzer BN II, Dade Behring) de acuerdo con los estándares internacionales de referencia de la OMS. Se realizó tratamiento con objeto de controlar la actividad de la enfermedad inflamatoria subyacente y reducir al máximo la concentración de SAA. También se proporcionó tratamiento de soporte, incluyendo TRS cuando fue preciso.

Variables de resultado: *Principal:* supervivencia. *Secundarias:* tiempo desde el diagnóstico hasta la insuficiencia renal terminal (IRT) y cambios en la función renal.

Estadística: La supervivencia y el tiempo desde el diagnóstico hasta la IRT (dependencia de diálisis) se estimaron por el método de Kaplan-Meier. Los cambios de función renal se analizaron en 257 pacientes con Cr basal > 20 ml/min, es decir en aquellos en los que se consideró que la progresión a IRT no era inevitable. Se realizó una regresión multivariable de Cox ajustando el análisis de supervivencia y de desarrollo de IRT por covariables que se consideraron fijas en la evaluación inicial (edad, sexo, severidad inicial de depósito amiloide, función renal basal, afectación hepática, enfermedad crónica subyacente y duración de la enfermedad inflamatoria antes del diagnóstico) o bien que podían variar entre evaluaciones anuales (cambios en depósito amiloide, albúmina sérica, SAA, Cr, proteinuria o desarrollo de IRT), en cuyo caso se incorporaron en el modelo como covariables tiempo-dependientes. Se computaron medidas de resumen anuales (mediana de SAA en el año, cambios en depósito de amiloide, función renal o niveles de albúmina sérica) que se actualizaron en el modelo de Cox con periodicidad anual. Las variables continuas se categorizaron en octiles.

Promoción: Financiado en parte por becas del UK Medical Research Council y del National Health Service. El Laboratorio Dade Behring proporcionó el analyzer BN II y los kits para la determinación de SAA. El Dr. Lachmann reconoce haber recibido honorarios como consultor de los laboratorios Neurochem y Genzyme, y el Dr. Hawkins de los laboratorios Domantis.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos: Se incluyeron 374 pacientes, con una edad media de 50 años (rango 9-97), 56% varones, y con un tiempo medio de evolución del proceso inflamatorio subyacente de 17 años (rango 0-60), sin diferencias de latencia entre los diferentes diagnósticos. El proceso inflamatorio más frecuente fue artritis reumatoide y variantes (60%), seguido de sepsis crónica (15%), síndromes febriles periódicos (9%) y enfermedad de Crohn (6%). En 23 pacientes (6%) no se consiguió establecer un diagnóstico etiológico a pesar de un estudio exhaustivo. La afectación renal fue la norma, el 97% presentaron proteinuria > 800 mg/día o creatinina $> 1,5$ mg/dl y 41 pacientes (11%) IRT al diagnóstico. La excreción media de proteínas urinarias en los 333 pacientes no dependientes de diálisis al diagnóstico fue de 3,9 g/día (rango intercuartil 1,9 a 6,3) y en 12% fue superior a 10 g/día. El nivel de albúmina sérica fue inferior a 0,5 g/dl en 184 pacientes (55%). El nivel medio de creatinina sérica entre los que no requerían diálisis fue 1,2 mg/dl (rango intercuartil 0,8 a 2,4) e inferior a 3 mg/dl al diagnóstico en el 75% de los pacientes. Se encontró hepatomegalia al diagnóstico en 35 pacientes (9%), aunque 35 pacientes (25%) presentaron depósitos amiloides hepáticos en gammagrafía SAP. Esta prueba fue diagnóstica en la evaluación inicial en todos los pacientes salvo en 4 que presentaban niveles anómalos y habían sido esplenectomizados. La inmensa mayoría, 370 pacientes (99%), presentaban intensos depósitos en bazo y 331 pacientes (89%) también mostraron depósitos renales o adrenales, aunque sólo 5 precisaron tratamiento hormonal sustitutivo por insuficiencia adrenal.

Curso evolutivo: Se realizaron gammagrafías SAP seriadas en 221 pacientes: en 27 (12%) los depósitos de amiloide aumentaron, en 107 (48%) no mostraron cambios y en 87 (39%) disminuyeron. Los valores de SAA fueron significativamente ($p < 0,001$) menores (mediana 7 mg/l) en aquellos en los que disminuyeron que en los que aumentaron (54 mg/l). La concentración media de SAA durante el seguimiento fue 6 mg/l en aquellos pacientes que mostraron mejoría de función renal, frente a 28 mg/l en los que empeoró. Los depósitos de amiloide disminuyeron en 60% de los pacientes con una concentración media inferior a 10 mg/l, y su supervivencia fue mayor que en los que no mostraron disminución en los depósitos amiloides ($p = 0,04$). Un total de 163 pacientes (44%) fallecieron y la mediana de supervivencia en el análisis de Kaplan-Meier fue de 153 meses desde el diagnóstico (IC 95%: 100 a 153). La concentración media de SAA durante cada año de seguimiento se asoció de forma creciente, lineal y significativa con la supervivencia.

Riesgo relativo no ajustado de muerte asociado con la concentración media anual de SAA durante el seguimiento

Octil de SAA (mg/l)	Riesgo relativo (IC 95%)	p
< 4	1,0	
$\geq 4 < 9$	3,9 (1,5 a 10,4)	0,007
$\geq 9 < 16,7$	5,1 (3,7 a 9,4)	0,005
$\geq 16,7 < 28$	7,0 (3,7 a 13,4)	0,07
$\geq 28 < 45,6$	9,1 (4,8 a 17,2)	0,008
$\geq 45,6 < 87$	12,1 (6,9 a 21,4)	< 0,001
$\geq 87 < 155$	17,0 (8,6 a 33,8)	< 0,001
< 155	17,7 (8,7 a 36)	< 0,001

Variable principal (supervivencia)

Factores asociados con la mortalidad en el análisis multivariable de regresión de Cox

	Riesgo relativo ajustado (IC 95%)	p
Edad (por década adicional)	1,53 (1,34-1,74)	< 0,001
Síndromes de fiebres periódicas	0,36 (0,14-0,88)	0,03
SAA (por un factor ± 2)	1,27 (1,16-1,40)	< 0,001
IRT	2,97 (2,10-4,21)	< 0,001
Regresión de depósitos de amiloide en gammagrafía SAP	0,13 (0,02-0,94)	0,04

Variable secundaria (progresión a IRT)

Factores asociados con progresión a IRT en análisis multivariable de regresión de Cox

	Riesgo relativo ajustado (IC 95%)	p
Sepsis crónica	4,01 (1,49-10,78)	0,006
Enfermedad de Crohn	4,14 (1,52-11,32)	0,01
Depósitos amiloides hepáticos	1,98 (1,02-3,52)	0,04
Cr sérica (por un factor ± 2)	5,04 (2,47-10,30)	< 0,001
Albúmina sérica ($\geq 0,5$ g/dl)	0,82 (0,70-0,96)	0,01
SAA (por un factor ± 2)	1,24 (1,08-1,43)	0,002

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La amiloidosis AA se presenta habitualmente como disfunción renal proteinúrica. El periodo de latencia es variable y prolongado, aunque la progresión puede ser rápida. El presente estudio muestra que disminuir la producción de SAA se asocia con mejoría de función renal, estabilización o regresión de los depósitos de amiloide y mejoría de supervivencia.

CLASIFICACIÓN

Amiloidosis AA. Proteína SAA. Gammagrafía SAP. Mortalidad. Progresión de insuficiencia renal. Estudio de cohortes. Pronóstico. Nivel de evidencia: 1b. Grado de recomendación: A.

(Levels of Evidence CEBM.-Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

COMENTARIOS

Estudio prospectivo de cohortes con un gran número de pacientes y un largo seguimiento que valora el pronóstico en la amiloidosis AA y que incluye determinaciones seriadas de SAA y una aproximación a la extensión y distribución de los depósitos amiloideos por medio de la gammagrafía SAP. El diseño, seguimiento y análisis son correctos desde un punto de vista metodológico, aunque se pierden de seguimiento un 13% y no se describe en el artículo si estos pacientes presentaban alguna característica diferencial del resto de la cohorte. Aunque no todos los pacientes entran en el mismo momento evolutivo de la enfermedad, las evaluaciones fueron exhaustivas y seriadas en todas, con una definición correcta de los eventos clínicos de interés.

Los resultados muestran que aunque sea frecuente el depósito esplénico, adrenal y hepático, la afectación renal en forma de insuficiencia renal proteinúrica domina el curso clínico, como se describe en otra serie publicadas¹⁻³. Las manifestaciones de la amiloidosis en función de la duración de la enfermedad inflamatoria subyacente, distribución de los depósitos y pronóstico fueron similares, independientemente del diagnóstico inicial, salvo para un peor pronóstico renal en los pacientes con sepsis crónica o enfermedad de Crohn. Las variables asociadas con un mal pronóstico incluyen edad avanzada, albúmina sérica disminuida, insuficiencia renal al diagnóstico y el grado de elevación de la concentración de SAA durante el seguimiento, que fue la que mostró la mayor fuerza de asociación con la mortalidad y la progresión a IRT⁴, aunque por otra parte se debe destacar que se puede reducir con tratamiento antiinflamatorio. A pesar de las altas correlaciones a nivel de la cohorte entre la concentración media de proteína SAA, los depósitos de amiloide y la función renal, estas asociaciones varían de forma considerable en cada caso individual. Por ejemplo, mientras que los depósitos de amiloide disminuyeron en el 60% de los pacientes cuyas concentraciones medias de proteína SAA fueron

menores de 10 mg/l, en el resto la carga tisular de amiloide estimada por gammagrafía SAP permaneció estable.

En resumen, se puede concluir que estas observaciones cuestionan la opinión generalizada de la progresión inexorable de la amiloidosis AA, al demostrar que los depósitos a menudo se reducen y que el pronóstico vital y renal mejoran en aquellos pacientes cuyas concentraciones de proteína SAA se mantienen en un rango bajo a lo largo de la evolución⁵⁻⁶. Por otra parte, también hay que señalar que, desgraciadamente, la determinación de proteína SAA sérica, y menos aún la gammagrafía SAP, no están generalizadas ni disponibles en muchos centros hospitalarios en nuestro medio.

REFERENCIAS

1. Joss N, McLaughlin K, Simpson K, Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *QJM* 2000; 93: 535-42.
2. Tanaka F, Migita K, Honda S y cols. Clinical outcome and survival of secondary (AA) amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 343-6.
3. Torregrosa E, Hernández-Jaras J, Calvo C y cols. Secondary amyloidosis (AA) and renal disease. *Nefrología* 2003; 23: 321-6.
4. Sasatomi Y, Sato H, Chiba Y y cols. Prognostic factors for renal amyloidosis: a clinicopathological study using cluster analysis. *Intern Med* 2007; 46: 213-9. Epub 2007 Mar 1.
5. Hazenberg BP, Van Rijswijk MH. Clinical and therapeutic aspects of AA amyloidosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994; 8: 661-90.
6. Gilmore JD, Lovat LB, Persey MR y cols. Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. *Lancet* 2001; 358: 24-9.

CONCLUSIONES de los REVISORES

Coincidente con la de los autores.