

Antioxidantes en el tratamiento de las amiloidosis: una revisión bibliográfica

María V. Anconetani¹, Susana Llesuy², María A. Aguirre³, Elsa Nucifora³, Marcelina Carretero³ y María L. Posadas Martínez⁴

1. Carrera de Ingeniería Biomédica, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
2. Carrera de Bioquímica, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
3. Servicio de Clínica Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.
4. Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Introducción: el principal objetivo de la presente revisión es conocer la evidencia científica actual sobre el papel de los antioxidantes en relación con las amiloidosis. El estrés oxidativo ha sido estudiado en la amiloidosis y se realizó una revisión narrativa sobre artículos publicados en el uso de antioxidantes en el tratamiento de estas enfermedades.

Estado del arte: se presentan artículos publicados desde el año 2010 hasta el año 2022, en relación con el empleo de carvedilol, epigallocatequina galato (EGCG), resveratrol y tetraciclinas en modelos y casos de amiloidosis.

Discusión/Conclusión: la terapia antioxidante para la amiloidosis está en desarrollo temprano, por lo cual requiere más estudios clínicos para evaluar eficacia y seguridad a largo plazo. Los antioxidantes como el carvedilol y el EGCG muestran gran potencial en interferir con las fibrillas amiloides, pero se necesita más investigación para comprender su impacto completo y viabilidad como tratamiento a largo plazo.

Palabras clave: amiloidosis, antioxidantes, carvedilol, epigallocatequina galato, tetraciclinas, resveratrol.

Antioxidants in the Treatment of Amyloidosis: a Literature Review

ABSTRACT

Introduction: The primary objective of this review is to examine the current scientific evidence regarding the role of antioxidants in relation to amyloidosis. Oxidative stress has been studied in amyloidosis, and a narrative review of articles concerning the use of antioxidants in the treatment of these diseases was conducted.

State of the Art: Articles published from 2010 to 2022 are presented, focusing on the use of carvedilol, epigallocatechin gallate (EGCG), resveratrol, and tetracyclines in amyloidosis models and cases.

Discussion/Conclusion: Antioxidant therapy for amyloidosis is in its early stages of development, requiring further clinical studies to assess long-term effectiveness and safety. Antioxidants such as carvedilol and EGCG show significant potential in interfering with amyloid fibrils, but additional research is needed to fully comprehend their impact and viability as long-term treatments.

Key words: amyloidosis, antioxidants, carvedilol, epigallocatechin gallate, tetracyclines, resveratrol.

Autor para correspondencia: maria.anconetani@hospitalitaliano.org.ar, Anconetani MV.

Recibido: 14/11/23 Aceptado: 14/05/24 En línea: 18/06/24

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbaire.v44i2.305>

Cómo citar: Anconetani MV, Llesuy S, Aguirre MA, Nucifora E, Carretero M, Posadas Martínez ML. Antioxidantes en el tratamiento de las amiloidosis: una revisión bibliográfica. *Rev. Hosp. Ital. B. Aires.* 2024;44(2):e0000305.

INTRODUCCIÓN

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades causadas por el plegamiento incorrecto y el depósito extracelular de proteínas circulantes conocidas como fibrillas amiloides, cuyo resultado es la disfunción de los órganos donde se depositan¹. La deposición de amiloide puede ocurrir en múltiples órganos (por ejemplo, corazón, hígado, riñón, piel, ojos, pulmones, sistema nervioso), lo que deriva en una variedad de manifestaciones clínicas. Su diagnóstico se realiza a partir de la biopsia del órgano en el que se sospeche presencia de amiloide, complementado con análisis de laboratorio, pruebas por imágenes, e incluso otras en caso de ser necesario.

La oxidación es una reacción química de transferencia de electrones de una sustancia a un agente oxidante. Siempre que se produce una oxidación se genera en el mismo momento un proceso de reducción.

El oxígeno es un compuesto que oxida otras moléculas, generando en algunos casos especies reactivas del oxígeno (ROS), que están formadas por radicales libres y otras moléculas que no cumplen con esa condición. Algunas ROS desempeñan un papel importante en la señalización celular².

Siempre que se produce un ataque de especies radicalarias hacia otras moléculas, se va a producir un proceso en cadena donde hay una etapa de iniciación, otra de propagación y una final de terminación. En cada una de esas etapas se generan especies que pueden ser capaces de producir alteraciones en otras moléculas. Los antioxidantes son moléculas capaces de evitar la oxidación excesiva de las ROS. También pueden tener el papel de evitar la propagación del proceso de oxidación, barrer especies excitadas, o producir la generación de más antioxidantes del tipo enzimático.

Los sistemas antioxidantes se clasifican en enzimáticos y no enzimáticos. Los enzimáticos están constituidos por una gran variedad de enzimas; entre ellas, las más importantes son: superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx). El sistema antioxidante no enzimático tiene como principal representante al glutatión (GSH). Estos sistemas permiten la eliminación de exceso de ROS, incluyendo, entre otros, aniones superóxido ($O_2^{\bullet-}$), radicales hidroxilo (OH^{\bullet}), radicales alcoxilo (RO^{\bullet}) y peroxirradicales (ROO^{\bullet}). Sin embargo, nuestros sistemas antioxidantes endógenos necesitan reductores de origen exógeno, como la vitamina C, la vitamina E, los carotenoides y los polifenoles para el adecuado funcionamiento.

El estrés oxidativo es el desequilibrio entre las especies reactivas del oxígeno (ROS) y la capacidad de respuesta antioxidante del organismo. En este sentido, existe una demanda continua de antioxidantes exógenos para prevenir el estrés oxidativo, que representa un estado de desequilibrio redox a favor de la oxidación. Sin embargo, las altas dosis de compuestos aislados pueden ser tóxicas debido a efectos prooxidantes a concentraciones elevadas o su potencial para reaccionar con concentraciones beneficiosas de ROS presentes normalmente en condiciones fisiológicas, necesarias para un funcionamiento celular óptimo³.

En cuanto a la relación de las amiloidosis con el estrés oxidativo y los antioxidantes, ya en 1997 se realizó una investigación en la que se demostró presencia de estrés oxidativo en biopsias de pacientes con amiloidosis sistémica⁴. Además, se encontraron estudios posteriores en los que se analizaron los efectos citotóxicos: por un lado, de la fibrillogénesis de transtiretina (TTR) *in vivo* e *in vitro*⁵, en el que se encontró estrés neuronal en pacientes con polineuropatía amiloide familiar (FAP); en una investigación similar, llevada a cabo en ratones transgénicos, se vio depósito temprano de TTR y aumento del estrés citotóxico en sitios relacionados con el depósito⁶.

El presente trabajo es una revisión narrativa donde se recopila información relevante sobre la utilización de antioxidantes como tratamiento en pacientes con amiloidosis, desde el año 2010 hasta el año 2022. La búsqueda se realizó en PubMed utilizando "Medical Subject Headings" (MeSH) con artículos en español y en inglés. Inicialmente se obtuvo un número total de 34 artículos elegibles, de los cuales 26 fueron excluidos por no pertenecer al período de estudio definido, quedando incluidos un total de 8 artículos.

Estado del arte Carvedilol

El carvedilol es un agente betabloqueante, vasodilatador, no selectivo, con propiedades antioxidantes⁷. Resulta un potente antioxidante y un eliminador de radicales libres de oxígeno. Además, tiene propiedades antihipertensivas y antianginosas. Se indica en casos de insuficiencia cardíaca. Su capacidad antioxidante fue demostrada para la amiloidosis cardíaca por transtiretina de tipo salvaje (ATTRwt) y amiloidosis secundaria (AA).

En 2010 se llevó a cabo en Portugal un estudio en un modelo de ratón transgénico con FAP⁸. En este estudio se observó que el carvedilol:

- No tiene efecto sobre la agregación y estabilización de TTR.
- Disminuye la deposición de TTR en el estómago de animales transgénicos.
- Disminuye significativamente la oxidación *in vivo*.
- Reduce el estrés en el retículo endoplasmático y la apoptosis *in vivo*.
- Disminuye la toxicidad de los oligómeros de TTR inducida *in vitro*.

En 2011 se presentó un informe de caso⁹ poco común de insuficiencia cardíaca congestiva como signo de presentación de amiloidosis AA reactiva asociada con artritis reumatoide y esclerosis sistémica. La paciente, una mujer de 67 años, fue hospitalizada de emergencia debido a opresión en el pecho y disnea de esfuerzo. Fue tratada con terapia antifactor de necrosis tumoral, a la cual tuvo buena tolerancia. Su función cardíaca se mantuvo estable, con una combinación de diuréticos, inhibidor del receptor de angiotensina II y betabloqueantes, entre ellos carvedilol.

En el año 2022, un informe de caso¹⁰ de un paciente de 77 años con amiloidosis ATTRwt con disfunción sistólica refirió tratamiento con tafamidis, carvedilol,

enalapril y espironolactona. En este caso se establece que los bloqueadores neurohormonales podrían haber facilitado la remodelación cardíaca bajo la supresión de la progresión de la enfermedad mediante la administración concomitante de tafamidis.

Por otro lado, en otro artículo¹¹ se realizó un estudio multicéntrico prospectivo de pacientes con miocardiopatía por amiloidosis por transtiretina (ATTR-CM) que recibieron betabloqueantes. Tuvieron una mortalidad más baja que los controles no tratados. Se registraron seis muertes en el grupo de tratamiento, mientras que se registraron 15 muertes entre los controles. La causa de la muerte se identificó en 20 de los 21 pacientes fallecidos, de los cuales 17 tenían un origen cardiovascular (Fig. 1).

En cuanto a los eventos adversos informados con respecto al carvedilol, estos pueden ser más comunes en pacientes con insuficiencia cardíaca, con lo cual la dosis administrada debe ser individualizada y monitorizada estrictamente por un cardiólogo. Entre los efectos adversos muy frecuentes se describen mareos, cefalea, sensación de cansancio o debilidad, hipotensión, bradicardia y debilidad al levantarse¹².

Epigallocatequina galato

La epigallocatequina galato (EGCG) es la catequina más abundante del té verde y posee una potencial acción antioxidante. Se encontraron 2 estudios realizados en pacientes con amiloidosis ATTR y amiloidosis de cadenas ligeras (AL).

En 2012¹³ se llevó a cabo un estudio en un modelo animal de FAP. Se analizaron los tejidos mediante inmunohistoquímica y Western Blot. Se vio que la EGCG actúa como inhibidor de agregación de ATTR y también como disruptor de fibrillas amiloide. Dado que es un componente de baja toxicidad y alta tolerabilidad, se concluyó que podría tener beneficios potenciales en el tratamiento de la amiloidosis ATTR.

En 2016¹⁴ se realizó un ensayo en fase II con cápsulas de administración oral de EGCG en pacientes con amiloidosis AL. No se observaron aumentos en eventos adversos y la terapia fue bien tolerada. Aun cuando se encontró una disminución en el nivel de albúmina urinaria en el grupo tratado en pacientes con albuminuria evidente después del inicio del tratamiento, su actividad antioxidante puede no ser suficiente para aclarar el efecto potencial del EGCG en pacientes con amiloidosis AL (véase Fig. 1).

Una revisión elaborada por González-López en 2017 informó que la EGCG ha demostrado *in vitro* inhibir la formación de fibrillas amiloides y eliminar los depósitos ya formados. La administración de dosis diarias de 600 mg demostró estabilizar la masa ventricular izquierda evaluada con resonancia magnética cardíaca en pacientes con ATTR^{15,16}. Por su parte, Nuvolone y col. informaron que la EGCG actuaría como inhibidor de la amiloidogénesis en la amiloidosis AL y ATTR. Sin embargo, los autores concluyen que los estudios han arrojado resultados variables y que se requiere mejorar la calidad de la evidencia¹⁷.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos que actúan inhibiendo la síntesis proteica¹⁸. Su uso había disminuido debido a la aparición de cepas resistentes. Su potencial antioxidante fue informado por primera vez hace más de 25 años¹⁹. En ese estudio se establece que el efecto antioxidante de estos antibióticos no se origina en su capacidad para eliminar las ROS, sino proviene más bien de su influencia en la función de los leucocitos polimorfonucleares, o células PMNL, lo que deriva en efectos antiinflamatorios directos sobre los procesos inflamatorios.

Por su parte, al buscar su utilización en amiloidosis, se encontró una revisión realizada en el año 2013²⁰ en donde se comentan los datos disponibles sobre la actividad antiamiloide de las tetraciclinas en estudios preclínicos y clínicos. Estos sugieren que el fármaco está dirigido a ciertas características estructurales de las fibrillas amiloides, como la estructura cuaternaria de las láminas cruzadas β . Se plantea que sus efectos beneficiosos son el resultado de una acción pleiotrópica peculiar, que incluye su interacción con oligómeros y la desorganización de fibrillas, así como sus actividades antioxidantes, antiinflamatorias, antiapoptóticas e inhibidoras de las metaloproteinasas de matriz. Sin embargo, hay controversias con respecto a esto: más recientemente se publicó un artículo²¹ en el que –tras evaluar a un grupo de pacientes trasplantados y tratados con doxiciclina (perteneciente al grupo de tetraciclinas)– se concluye que no hay evidencia clara para su beneficio (véase Fig. 1).

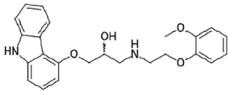
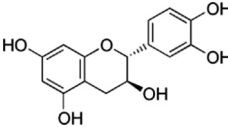
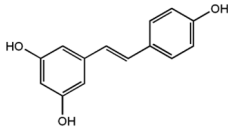
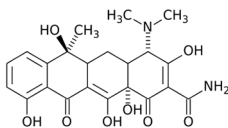
El artículo de García Pavía, sobre diagnóstico y tratamiento en la amiloidosis cardíaca, y la Guía de Tratamiento farmacológico específico de la cardiomiopatía amiloidótica por transtiretina, ambos publicados en 2021, se refieren a la doxiciclina como una molécula bajo investigación, la cual puede acelerar el aclaramiento y la eliminación de los depósitos cardíacos. Si bien la combinación de la doxiciclina con el ácido ursodesoxicólico se analizó en estudios de fase II, con resultados variables y con eventos adversos principalmente gastrointestinales y en piel, la calidad de la evidencia resultó muy baja para su recomendación en el tratamiento de la amiloidosis^{22,23}.

De manera similar, una revisión realizada por González-López y cols. (2017) informa que los resultados preliminares de los estudios de fase II de doxiciclina en combinación con ácido tauroursodeoxicólico presentarían un efecto protector con un menor empeoramiento de la función cardíaca. Sin embargo, todos los trabajos presentaron una alta tasa de abandono sobre todo por efectos secundarios, fundamentalmente fotosensibilidad y alteraciones gastrointestinales¹⁶.

Resveratrol

El resveratrol es un polifenol natural presente en numerosas plantas y frutos como maní, moras, arándanos y, sobre todo, en la uva y el vino tinto^{20,24}. En el año 2011²⁵ se estudiaron 23 análogos del resveratrol como inhibidores de citotoxicidad inducida sobre un modelo de cultivo de tejido de amiloidosis cardíaca.

Figura 1. Resumen de las características de los fármacos utilizados y su capacidad antioxidante

	Dosis	Frecuencia	Período	Estructura	Grado antioxidante	Características de muestra	Estudio
Carvedilol	2 mg/kg	diariamente	3 meses		Poca acción antioxidante desde su estructura	Ratones transgénicos portadores de la mutación humana	Macedo y cols. ⁸
	2,5 mg	no específica	6 meses			Paciente 77 años	Imamura y cols. ¹⁰
	2,5 mg	no específica	6 meses			Paciente 67 años	Wada y cols. ⁹
	12,5 mg	no específica	varía según entrada a cohorte			Grupo de pacientes	Barge-Caballero y cols. ¹¹
EGCG	100 mg/kg	diariamente	6 semanas		4 OH que podrían actuar como donantes de protones	Ratones transgénicos portadores de la mutación humana	Ferreira y cols. ¹³
	126 mg	no específica	6 meses			Grupo de pacientes	Meshitsuka y cols. ¹⁴
Resveratrol					3 OH que podrían actuar como donantes de protones	Células AC16 (<i>in vitro</i>)	Bourgault y cols. ²⁵
Tetraciclina	Las dosis generalmente utilizadas son de 250 a 1000 mg al día durante 5 días, de 100 a 200 mg al día durante 6 días y de 50 a 100 mg al día durante 7 días. Esto es válido tanto para tratamientos a corto como a largo plazo. (Revisión sistemática)				2 OH y 1 grupo ceto que podrían actuar en la acción antioxidante	*	Stoilova y cols. ²⁰

* Información no disponible en el artículo.

Se vio que el resveratrol y sus análogos estabilizan cinéticamente el tetrámero nativo, previniendo la formación de especies citotóxicas. Se demuestra, además, que el resveratrol puede acelerar la formación de agregados solubles no tóxicos y que sus análogos probados pueden reunir subunidades monoméricas de TTR para formar el tetrámero nativo no tóxico (véase Fig. 1).

DISCUSIÓN

Esta revisión narrativa describe el uso y las características de fármacos evaluados por su capacidad antioxidante en amiloidosis. Es importante que dicha capacidad aún esté en una etapa temprana de desarrollo²⁶. Los diversos estudios que han evaluado estos compuestos son en su mayoría de fase I, II o bien estudios observacionales, o serie de casos, lo que dificulta la generalización de los resultados y la calidad de la evidencia.

Se requieren estudios clínicos adicionales para determinar la eficacia y seguridad a largo plazo de estos tratamientos en pacientes. Por ejemplo, ensayos clínicos aleatorizados con tamaños muestrales más grandes en los que se logre validar la efectividad de las terapias antioxidantes en el manejo de la amiloidosis. Son esenciales, también, los estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar el impacto sostenido y el perfil de seguridad de estos tratamientos. Además, investigar los posibles efectos sinérgicos de combinar antioxidantes con tratamientos existentes para la amiloidosis podría mejorar los resultados y proporcionar ideas sobre estrategias de tratamiento novedosas.

La investigación sobre la terapia antioxidante en amiloidosis ha arrojado resultados prometedores, especialmente en el caso del carvedilol y la EGCG. Estos antioxidantes muestran potencial para interferir con la

formación y toxicidad de las fibrillas amiloides, lo que podría traducirse en un enfoque terapéutico efectivo para esta compleja enfermedad. Sin embargo, se necesitan más investigación y estudios clínicos para comprender su impacto en la progresión de la amiloidosis y su viabilidad como tratamientos a largo plazo. La complejidad de las amiloidosis y su relación con el estrés oxidativo sugieren la necesidad de enfoques multidisciplinarios que aborden tanto la formación de amiloide como la mitigación del estrés oxidativo.

CONCLUSIÓN

La terapia antioxidante en amiloidosis, especialmente con carvedilol y EGCG, muestra potencial terapéutico, pero se necesita más investigación, incluyendo ensayos clínicos con muestras más grandes, para validar su eficacia y seguridad a largo plazo, así como explorar posibles combinaciones con tratamientos existentes. La complejidad de la enfermedad subraya la necesidad de enfoques multidisciplinarios.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de autores: Conceptualización: MVA, SLL, AA, SS, PS, EN, MC, MLPM. Investigación: MVA. Metodología: MVA, SLL, MLPM. Escritura: MVA, MC. Revisión: MVA, SLL, AA, SS, PS, EN, MC, MLPM. Edición: MVA, SLL, AA, SS, PS, EN, MC, MLPM. Administración del proyecto: SLL, MC, MLPM. Supervisión: SLL, MC, MLPM. Validación: SLL, MC, MLPM. Visualización: SLL, AA, SS, PS, EN, MC, MLPM.

REFERENCIAS

- Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020;27(4):217-222. <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1835263>.
- Persson T, Popescu BO, Cedazo-Minguez A. Oxidative stress in Alzheimer's disease: why did antioxidant therapy fail? *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:427318. <https://doi.org/10.1155/2014/427318>.
- Bouayed J, Bohn T. Exogenous antioxidants--double-edged swords in cellular redox state: health beneficial effects at physiologic doses versus deleterious effects at high doses. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(4):228-237. <https://doi.org/10.4161/oxim.3.4.12858>.
- Ando Y, Nyhlin N, Suhr O, et al. Oxidative stress is found in amyloid deposits in systemic amyloidosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;232(2):497-502. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1996.5997>.
- Sousa MM, Cardoso I, Fernandes R, et al. Deposition of transthyretin in early stages of familial amyloidotic polyneuropathy: evidence for toxicity of nonfibrillar aggregates. *Am J Pathol*. 2001;159(6):1993-2000. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63050-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63050-7).
- Sousa MM, Fernandes R, Palha JA, et al. Evidence for early cytotoxic aggregates in transgenic mice for human transthyretin Leu55Pro. *Am J Pathol*. 2002;161(5):1935-1948. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64469-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64469-0).
- Laboratorios Bagó. Carvedil 3,125 - 6,25 - 12,5 - 25 - 50; Carvedilol 3,125 - 6,25 - 12,5 - 25 - 50 mg [Internet]. Buenos Aires: Bagó; 202? [citado 2023 ago 14]. Disponible en: <https://www.bago.com.ar/vademecum/prospectos/carvedil.prospecto.pdf>.
- Macedo B, Magalhães J, Batista AR, et al. Carvedilol treatment reduces transthyretin deposition in a familial amyloidotic polyneuropathy mouse model. *Pharmacol Res*. 2010;62(6):514-522. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.08.001>.
- Wada Y, Kobayashi D, Murakami S, et al. Cardiac AA amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis: the therapeutic potential of biological reagents. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(5):402-404. <https://doi.org/10.3109/03009742.2011.569754>.
- Imamura T, Izumida T, Hori M, et al. Combination therapy using tafamidis and neurohormonal blockers for cardiac amyloidosis and a reduced ejection fraction: a case report. *J Int Med Res*. 2022;50(7):3000605221078484. <https://doi.org/10.1177/03000605221078484>.
- Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, et al. Beta-blocker exposure and survival in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2022;97(2):261-273. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.08.006>.
- ANMAT. Disposición 6267-20 [Internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2020 ago 25 [citado 2023 ago 14]. Disponible en: https://boletin.anmat.gov.ar/agosto_2020/Dispo_6267-20.pdf.
- Ferreira N, Saraiva MJ, Almeida MR. Epigallocatechin-3-gallate as a potential therapeutic drug for TTR-related amyloidosis: "in vivo" evidence from FAP mice models. *PLoS One*. 2012;7(1):e29933. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029933>.
- Meshitsuka S, Shingaki S, Hotta M, et al. Phase 2 trial of daily, oral epigallocatechin gallate in patients with light-chain amyloidosis. *Int J Hematol*. 2017;105(3):295-308. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2112-1>.
- aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:6319-6325. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S96893>.
- González-López E, López-Sainz Á, García-Pavía P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina: progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(11):991-1004. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.05.018>.
- Nuvolone M, Merlini G. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(5):770-780. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw305>.
- Asociación Española de Pediatría. Comité de Medicamentos. *Pediamecum: tetraciclina* [Internet]. Madrid: AEP; 2015 [citado 2023 ago 14]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/tetraciclina>.
- Miyachi Y, Yoshioka A, Imamura S, et al. Effect of antibiotics on the generation of reactive oxygen species. *J Invest Dermatol*. 1986;86(4):449-453. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12285793>.
- Stoilova T, Colombo L, Forloni G, et al. A new face for old antibiotics: tetracyclines in treatment of amyloidosis. *J Med Chem*. 2013;56(15):5987-6006. <https://doi.org/10.1021/jm400161p>.
- Abdallah N, Dispenzieri A, Muchtart E, et al. The impact of post-transplant doxycycline in AL amyloidosis - updated results after long-term follow up. *Amyloid*. 2023;30(3):261-267. <https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2155809>.
- García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554-1568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab072>.
- Villanueva E, Carretero M, Aguirre MA, et al. Guía de tratamiento farmacológico específico de la cardiomiopatía amiloidótica por transtiretina, 2021. *Medicina (B Aires)*. 2022;82(2):275-288.
- Gambini J, López-Grueso R, Olaso-González G, et al. Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2013;48(2):79-88. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2012.04.007>.
- Bourgault S, Choi S, Buxbaum JN, et al. Mechanisms of transthyretin cardiomyocyte toxicity inhibition by resveratrol analogs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;410(4):707-713. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.04.133>. Errata en: *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;412(1):196.
- Celik G, Capraz I, Yontem M, et al. The relationship between the antioxidant system, oxidative stress and dialysis-related amyloidosis in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013;24(6):1157-1164. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.121272>.