

CONCIENTIZACIÓN SOBRE LA AMILOIDOSIS

Para pacientes y su red de apoyo, incluidos médicos, personal de enfermería y estudiantes de medicina



Publicado en marzo de 2022.

Esta publicación se ha elaborado con el asesoramiento de Amyloidosis Support Groups. Agradecimiento especial a los Dres. Kevin Michael Alexander, John Berk, Angela Dispenzieri, Morie Gertz, Martha Grogan, Andrea Havasi, Shaji Kumar, Suzanne Lentzsch, Nelson Leung, Mathew Maurer, Maria Picken, Frederick Ruberg, Vaishali Sanchorawala, Robert Vescio, Janice Wiesman, Jeffrey Zonder y Paula Schmitt.

Si bien la información incluida en el presente documento pretende ser precisa, las ciencias médicas están en constante evolución. Por consiguiente, el contenido de esta publicación se presenta únicamente con fines educativos. No pretende ser un consejo médico. Todas las decisiones con respecto a la atención médica deben analizarse con un médico calificado y en ejercicio de la profesión.

Material gráfico ilustrativo © 2013-2021, Fairman Studios, LLC.

Imagen de la portada: La amiloidosis a menudo se produce en personas mayores y de mediana edad, pero también en pacientes de entre 30 y 49 años, y ocasionalmente incluso más jóvenes.

ÍNDICE

1	Descripción general breve	1
2	¿Qué es la amiloidosis?	2
3	Tipos de amiloidosis	7
4	Diagnóstico	17
5	Tratamientos	27
6	Principales centros de amiloidosis	37
7	Recursos en línea	39

1. DESCRIPCIÓN GENERAL BREVE

Todas las proteínas normales del cuerpo son biodegradables y reciclables. La amiloidosis es una enfermedad en la que las proteínas anormales se pliegan mal y forman fibrillas resistentes a la degradación. Las fibrillas de las proteínas amiloides se depositan y acumulan en los tejidos del cuerpo. La acumulación de amiloides en el riñón, el corazón, el hígado, el tracto gastrointestinal o los nervios hace que esos órganos funcionen mal. Los síntomas de la amiloidosis son el resultado del funcionamiento anormal de los órganos afectados. Por lo general, los pacientes tienen algunos de los siguientes síntomas: pérdida de peso inexplicable, fatiga, falta de aire, orina con espuma, palpitaciones cardíacas, hinchazón (en el abdomen, los tobillos y las piernas), propensión a la formación de moretones, síndrome del túnel carpiano, estenosis de la columna lumbar o entumecimiento y hormigueo en manos y pies. Estas son manifestaciones del daño o la disfunción de los órganos subyacentes a raíz de la proteína amiloide. Los tratamientos están destinados a detener la producción de las proteínas amiloides, o a estabilizarlas y evitar el plegamiento anormal y la formación de fibrillas. También se están realizando investigaciones para desarrollar terapias con el potencial de disolver los depósitos de amiloides existentes. Si no se trata, la enfermedad sistémica puede ser potencialmente mortal. Por lo tanto, el diagnóstico temprano y preciso es la clave para promover buenos resultados.

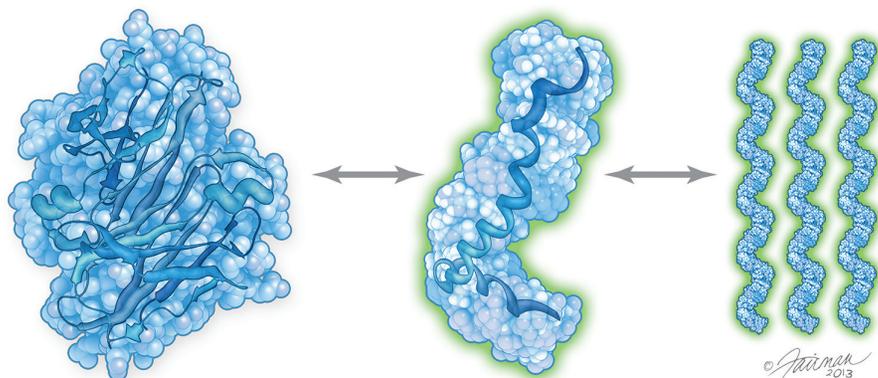
2. ¿QUÉ ES LA AMILOIDOSIS?

A lo largo de nuestra vida, nuestro ADN se codifica para la producción de moléculas pequeñas llamadas proteínas. Estas proteínas proporcionan la estructura y la función de casi todos los procesos biológicos de la vida. Las enzimas que permiten que nuestras células funcionen, las hormonas que afectan el crecimiento y el metabolismo de nuestro cuerpo y los anticuerpos que forman nuestra respuesta inmunitaria son todos ejemplos de proteínas en acción. Casi todo lo que hay en el cuerpo, desde el color de los ojos, el transporte de oxígeno en la sangre hasta si podemos digerir ciertos alimentos o no, está determinado por las proteínas que producimos.

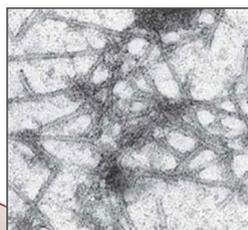
Una vez producidas dentro del cuerpo, las proteínas se pliegan naturalmente en una forma en particular. Este plegamiento natural de una proteína es lo que le permite funcionar normalmente. En pocas palabras, cuando las proteínas se pliegan correctamente, funcionan según lo previsto, lo cual nos permite disfrutar de una salud relativamente buena. Cuando las proteínas se pliegan mal, ello afecta la capacidad de nuestro cuerpo de funcionar, y pueden surgir problemas con el tiempo.

Las proteínas mal plegadas pueden producirse debido a cambios en nuestro código genético (mutaciones), factores relacionados con la inflamación crónica o simplemente como resultado del envejecimiento. Independientemente de ello, nuestros cuerpos suelen ser capaces de identificar y eliminar estas proteínas anormales. Sin embargo, en algunos casos, producimos más proteínas anormales de las que nuestro cuerpo puede manejar, o no podemos descomponer y limpiar las proteínas en absoluto. Los errores en la producción y el procesamiento de proteínas (que se llama proteostasis) se asocian a muchas enfermedades.

Proteína plegada **Proteína mal plegada (amiloide)** **Fibrillas amiloides**



© Anímar 2013



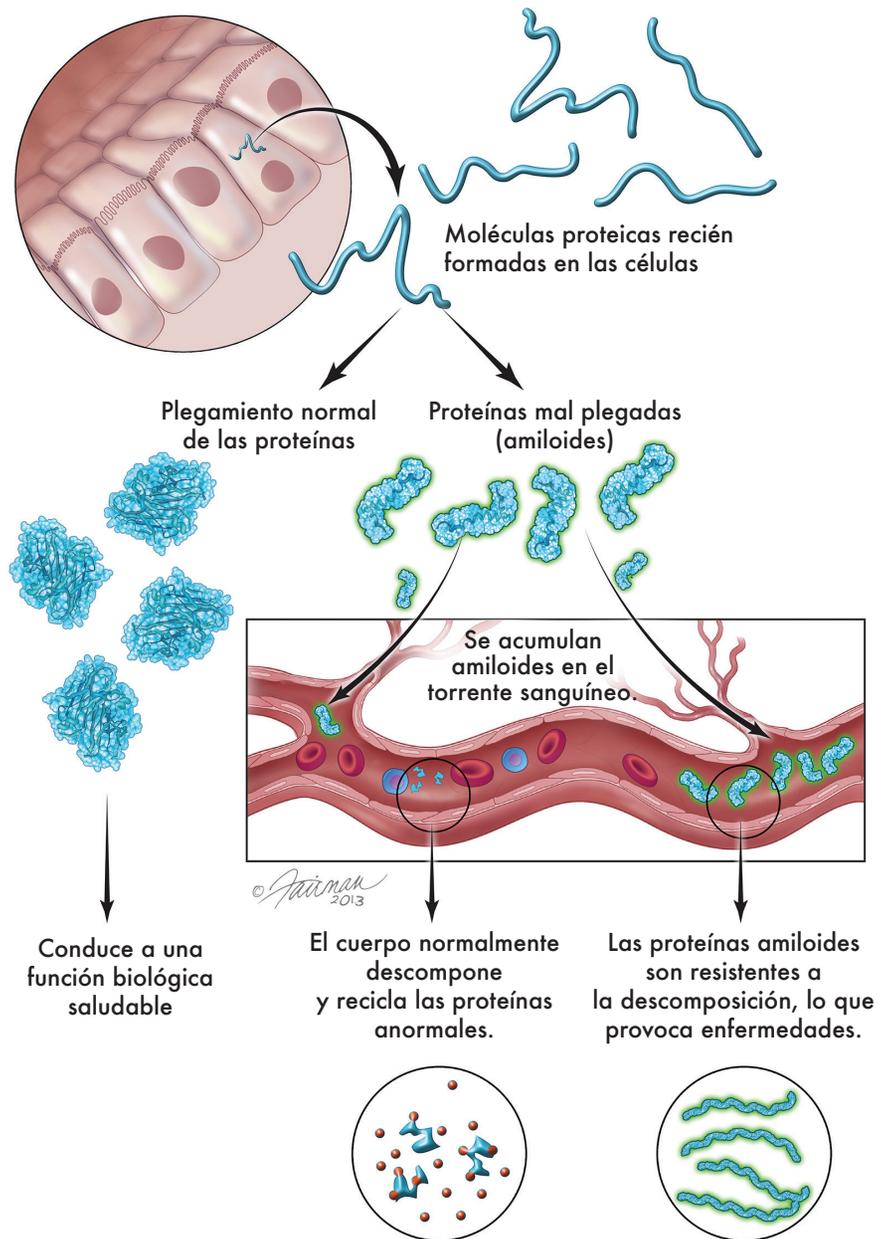
Vista con el microscopio electrónico de barrido de las fibrillas amiloides

Los amiloides son una sustancia causada por el mal plegamiento de las proteínas. Los amiloides se unen y forman fibras rígidas y lineales (fibrillas) que se depositan en los tejidos y órganos.

En términos generales, la amiloidosis (que se pronuncia “a-mi-loi-do-sis”) es una clase en una lista creciente de trastornos de plegamiento defectuoso de las proteínas. Si bien existen muchos tipos distintos de amiloidosis, en todos los casos, las proteínas mal plegadas, llamadas amiloides, adoptan una forma particular que dificulta su descomposición por parte del organismo. El nombre “amiloide” deriva del latín “semejante al almidón”, porque solía creerse que estaba compuesto por moléculas de azúcar complejas. Posteriormente, se demostró que estaba compuesto por proteínas mal plegadas. El plegamiento anormal permite que las proteínas amiloides se unan para formar fibras rígidas y lineales (o fibrillas) que se acumulan en los órganos y tejidos de nuestro cuerpo. Según dónde se acumulen los amiloides, como en el riñón, el corazón y los nervios, se producen diferentes síntomas y afecciones potencialmente mortales.

Si bien la amiloidosis se conoce desde el siglo XIX, recién en las últimas décadas se llegó a entender la enfermedad. Actualmente, se ha identificado que más de 35 proteínas diferentes, cuando se pliegan mal, están asociadas a la amiloidosis. Las principales formas de amiloidosis se describen en la siguiente sección. Se siguen descubriendo tipos adicionales de proteínas precursoras que pueden provocar la formación de amiloides a través de investigaciones en curso.

Si bien históricamente se creía que es una afección rara, investigaciones recientes sugieren que ciertos tipos son más frecuentes de lo que se pensaba anteriormente. Por ejemplo, la incidencia de amiloidosis AL es de alrededor de 50.000 por año en todo el mundo, con 3000 personas diagnosticadas solo en Norteamérica. Esto representa alrededor de 1/5 de la incidencia del mieloma múltiple y tiene una incidencia similar a la de la enfermedad de Hodgkin o la leucemia mielógena crónica. La amiloidosis ATTR, que tiene formas hereditarias y relacionadas con la edad, es más frecuente que la amiloidosis



Las proteínas mal plegadas pueden producirse debido a causas genéticas, o debido a otros factores relacionados con la inflamación crónica o el envejecimiento.

AL, y representa entre el 10 % y el 15 % de los casos de insuficiencia cardíaca congestiva en personas de edad avanzada. Aun así, el diagnóstico a menudo se pasa por alto. Debido a que se percibe como una enfermedad muy rara, es posible que los estudiantes de medicina y los médicos no esperen ver un caso de amiloidosis en su consultorio. Además, debido a que los síntomas no específicos (p. ej., cansancio o falta de aire) pueden atribuirse erróneamente a causas más frecuentes de enfermedad pulmonar y cardiovascular, es muy probable que la prevalencia real de la amiloidosis sea mayor que la reconocida actualmente. Es imperativo que los médicos y los patólogos consideren la amiloidosis en pacientes con síntomas indicativos (ver Sección 4). Dadas las propiedades químicas y de tinción únicas de las proteínas amiloides, realizar la prueba para detectar la enfermedad es algo muy sencillo. El diagnóstico temprano y preciso es esencial para que los pacientes se beneficien de los tratamientos disponibles (ver Sección 5).

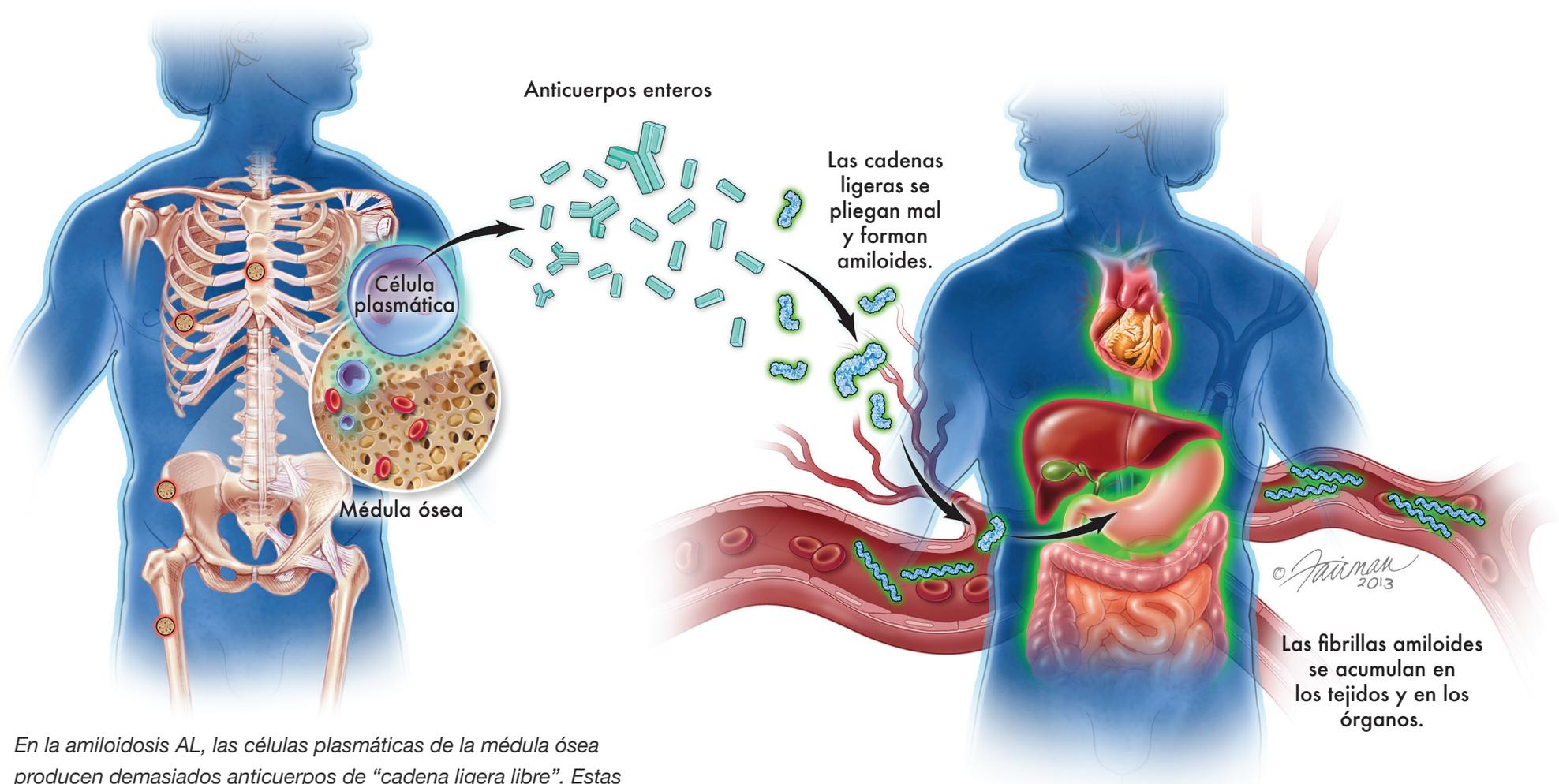
3. TIPOS DE AMILOIDOSIS

Hay muchas proteínas diferentes en nuestro cuerpo que pueden plegarse mal y producir amiloidosis. La tendencia a formar proteínas anormales puede heredarse de nuestros padres, o incluso surgir de mutaciones espontáneas del ADN. En algunos casos, la amiloidosis es el resultado de enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas, o (con poca frecuencia) de un tratamiento de diálisis renal a largo plazo. Gran parte de los casos son causados por una afección de la médula ósea que tiene similitudes con un tipo de cáncer de la sangre llamado mieloma múltiple.

A medida que las proteínas amiloides se acumulan en nuestro torrente sanguíneo, finalmente se depositan en los órganos y tejidos como fibrillas amiloides. Estos depósitos pueden afectar varios sistemas de órganos o pueden estar limitados a un área del cuerpo (localizados). Los amiloides generalmente se depositan en el riñón, el corazón y los nervios. El hígado, el bazo, el tracto gastrointestinal, la piel y las vías respiratorias también pueden verse afectados. Si bien las proteínas precursoras que conducen a la amiloidosis tienen distintas formas y diversos tamaños, todas comparten una estructura mal plegada similar cuando forman depósitos de amiloides. Los diferentes tipos de amiloidosis pueden clasificarse de acuerdo con la proteína precursora involucrada. Como se observa en la Tabla 1 (siguiente página), se utiliza un sistema de nombres práctico, de modo que el prefijo “A” se refiere a amiloides, seguido de la abreviatura de la proteína causante. Por ejemplo, AL designa amiloides derivados de anticuerpos de cadena ligera; AA designa proteína amiloide sérica A; y ATTR designa amiloides por transtiretina.

TIPO	FUENTE DE AMILOIDES (Proteína precursora)	SÍNDROME
AL, AH, ALH	Células plasmáticas en la médula ósea (cadenas ligeras o pesadas de inmunoglobulina, o ambas)	Forma primaria de amiloidosis, similar al mieloma múltiple, que afecta los riñones, el corazón, el hígado, el tracto gastrointestinal y los nervios.
AA	Proteína inflamatoria circulante (amiloide sérico A)	Secundaria a enfermedades inflamatorias e infecciosas crónicas; afecta los riñones y el hígado.
ALECT2	Glóbulos blancos (factor quimiotáctico de leucocitos 2)	Es particularmente frecuente en algunos grupos étnicos; afecta los riñones y el hígado.
Aβ2M	Proteína sérica circulante (β2-microglobulina)	Relacionada con la diálisis; afecta las articulaciones y los tendones.
ATTR	Proteína mutante y natural producida en el hígado (transtiretina)	Hereditaria con más de 130 mutaciones; afecta el sistema nervioso, el corazón y los riñones. La mutación Val122Ile es frecuente en afroamericanos; causa cardiopatía. Una forma no hereditaria (denominada natural) causa cardiopatía en ancianos.
AFib	Proteína mutante producida en el hígado (cadena-α de fibrinógeno A)	Hereditaria; afecta los riñones.
AApoAI	Proteína sérica circulante (apolipoproteína AI)	Hereditaria; afecta el hígado, el corazón, los riñones y los nervios.
ALys	Proteína sérica circulante (lisozima)	Hereditaria; afecta el tracto gastrointestinal y los riñones.
AGel	Proteína sérica circulante (gelsolina)	Hereditaria; afecta los ojos, la piel, los nervios y los riñones.
Localizada	Plasmocitos en tejidos locales (cadenas ligeras de inmunoglobulina)	Se produce principalmente en la vejiga, la piel y las vías respiratorias.

Tabla 1: Ejemplos de amiloidosis. El sistema de nombres combina una “A” para amiloides con la abreviatura de la proteína subyacente a la afección.



En la amiloidosis AL, las células plasmáticas de la médula ósea producen demasiados anticuerpos de “cadena ligera libre”. Estas proteínas se pliegan mal y forman amiloides, que se acumulan en la sangre y se depositan en muchos sistemas de órganos.

A continuación, se presenta una breve descripción de la amiloidosis AL, la amiloidosis AA, las diversas formas de amiloidosis hereditaria, la amiloidosis ATTR natural, así como la amiloidosis ALECT2, la amiloidosis relacionada con la diálisis y la amiloidosis localizada.

Amiloidosis AL

Históricamente, se pensó que la amiloidosis AL (o primaria) era la forma más frecuente de la enfermedad; sin embargo, la amiloidosis ATTR natural se ha convertido recientemente en

el tipo diagnosticado con mayor frecuencia, especialmente en pacientes adultos mayores. La amiloidosis AL comienza en la médula ósea, el tejido blando que llena las cavidades de nuestros huesos donde se forman los glóbulos rojos y blancos. Un tipo de glóbulos blancos, llamados células plasmáticas, produce anticuerpos que nos protegen de las infecciones. Estos anticuerpos (inmunoglobulinas) están compuestos por moléculas de cadena ligera y pesada. Normalmente, nuestras células plasmáticas producen anticuerpos enteros, y nuestro cuerpo descompone estas proteínas y las recicla después de un corto tiempo. Sin embargo, en la amiloidosis AL, se producen demasiadas cadenas ligeras mal plegadas y no ensambladas. Estas “cadenas ligeras libres” (y, en raras ocasiones, cadenas pesadas mal plegadas) no pueden degradarse de manera eficiente. Se unen para formar fibrillas amiloides que se acumulan en el espacio extracelular de los órganos y tejidos. De esta manera, se altera el funcionamiento normal del cuerpo. Los problemas generalmente surgen en uno o más órganos: riñón, corazón, hígado, bazo, nervios, intestino, piel, lengua, tejido blando o vasos sanguíneos.

Amiloidosis AA

La amiloidosis AA (o secundaria) es el resultado del aumento de los niveles de proteína amiloide sérica A circulante. El nivel de amiloide sérico A en nuestra sangre aumenta como una respuesta natural a la infección y a la inflamación. En general, si un paciente tiene una infección o afección inflamatoria durante seis meses o más, está en riesgo de desarrollar amiloidosis AA. Algunos ejemplos de afecciones inflamatorias crónicas que pueden dar lugar a la amiloidosis AA incluyen enfermedades reumáticas (como artritis reumatoide juvenil y en adultos), enfermedad inflamatoria intestinal, tuberculosis, osteomielitis crónica, lupus y síndromes hereditarios de fiebre, como fiebre mediterránea familiar (FMF). Con el tratamiento de la afección inflamatoria subyacente, esta forma de amiloidosis

se encuentra con menos frecuencia. El depósito de amiloides generalmente comienza en los riñones, pero el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, el corazón y el intestino también pueden verse afectados.

Amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (ATTRv o hATTR)

La amiloidosis hereditaria, como su nombre lo indica, es el resultado de un cambio (una mutación o variante) en el gen que codifica la proteína afectada. Las mutaciones generalmente se heredan de los padres. Pocas veces se produce una mutación nueva que no fue heredada de los padres en el ADN de una persona, que luego puede transmitirse a generaciones futuras. La forma más frecuente de amiloidosis hereditaria se debe a mutaciones en el gen que codifica la proteína transtiretina (TTR) producida principalmente en el hígado. Este tipo a menudo se denomina ATTRv o “ATTR hereditaria”, pero también se ha escrito como hATTR o ATTRm. La TTR es una proteína que ayuda a transportar tiroxina (una hormona tiroidea) y retinol (vitamina A) por todo el cuerpo. Hay más de 130 mutaciones conocidas de la TTR que hacen que la proteína se vuelva inestable, se pliegue mal y se transforme en amiloides. Diversos órganos se ven afectados, especialmente el sistema nervioso y el corazón, y los síntomas se producen con mayor frecuencia en la mediana edad o en la vejez. Si principalmente están afectados los nervios, la afección se conoce como amiloidosis hereditaria o variante con polineuropatía (ATTRv-PN); si principalmente está afectado el corazón, se conoce como amiloidosis hereditaria o variante con miocardiopatía (cardiomyopathy, CM) (ATTRv-CM).

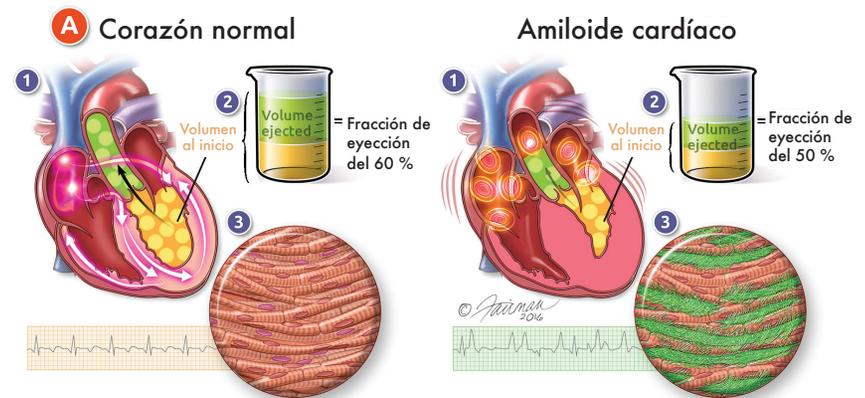
La mutación de la TTR más estudiada en todo el mundo se denomina Val30Met, que causa daño en los nervios y, a veces, problemas en el corazón. Otra mutación frecuente en los Estados Unidos es la Thr60Ala, que causa engrosamiento del

músculo cardíaco y lesión nerviosa, y con frecuencia ocurre en personas de ascendencia irlandesa. Si bien la amiloidosis mediada por transtiretina (ATTRv) se produce en familias de casi todos los orígenes étnicos, existe una variante de la TTR, Val122Ile, que es particularmente frecuente en la población afroamericana y afrocaribeña. Se estima que entre el 3 % y el 4 % de los afroamericanos son portadores de esta variante del gen TTR, lo que equivale a más de 1,35 millones de personas que son portadoras la variante solo en los EE. UU. Debido a esto, la ATTRv representa una gran proporción del total de casos de amiloidosis que se producen en afroamericanos (25 % de todos los casos de amiloidosis en esta población). Es importante que los médicos consideren esto como una posible causa de insuficiencia cardíaca congestiva en los afroamericanos.

Amiloidosis por transtiretina natural (ATTRwt)

La amiloidosis por transtiretina natural (wild type, wt) (ATTRwt, anteriormente llamada amiloidosis sistémica senil o relacionada con la edad) es, por lo general, una enfermedad de aparición tardía que se adquiere, no se hereda. En otras palabras, no hay mutación en el gen TTR en esta forma de ATTR. Los depósitos de amiloides se acumulan en el cuerpo a partir de proteínas de transtiretina normales (naturales). En la ATTRwt, los depósitos de amiloides se acumulan principalmente en el corazón de adultos mayores. Los pacientes afectados generalmente tienen síntomas cardíacos de progresión lenta. Se cree que la amiloidosis mediada por TTR, hereditaria o natural, es más frecuente que la amiloidosis AL, aunque muchas veces no se diagnostica. Por ejemplo, se encuentran depósitos cardíacos de ATTR en hasta el 20-25 % de todas las personas mayores de 75 años. La acumulación es lo suficientemente significativa en algunos casos como para causar insuficiencia cardíaca congestiva, aunque la función

de bombeo del corazón puede parecer preservada en los estudios de diagnóstico, como un ecocardiograma (ecografía del corazón). A pesar del uso previo de la palabra “senil” para describir este grupo de subtipos de amiloidosis, esta afección no tiene relación con la senilidad ni con la demencia.



La ATTR a menudo causa insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp).

Amiloidosis ALECT2

Una de las incorporaciones más recientes a la lista de proteínas amiloides es la ALECT2, derivada de una proteína producida por los glóbulos blancos (leucocitos). Esta enfermedad se observa con mayor frecuencia en las personas nativas americanas, mexicanas y de las naciones originarias. También se ha observado tanto en India como en el Medio Oriente. Si bien hay investigaciones en curso sobre por qué la quimiostatina-2 derivada de células leucocitarias (LECT2) se pliega mal y forma depósitos de amiloides en las personas afectadas, no hay evidencia definitiva de que la ALECT2 sea el resultado de mutaciones genéticas. Al igual que con los tipos de amiloidosis sistémica asociados a la edad, la ATTRwt y los

que se mencionan en la sección que sigue (“Otros tipos de amiloidosis”), los depósitos de amiloides se forman a partir de proteínas no mutadas (naturales). Esta forma de la enfermedad puede ser objeto de diagnóstico erróneo o insuficiente. De hecho, un estudio sugirió que la ALECT2 es un tipo bastante frecuente de amiloide renal, especialmente entre pacientes de ascendencia mexicana. En un análisis de muestras renales que contenían amiloides realizado en los últimos 8 años, la ALECT2 fue el tercer tipo más frecuente encontrado (2,5 %), en comparación con la amiloidosis AL (86 %), la amiloidosis AA (7 %) y la amiloidosis ATTR (1,4 %).

Amiloidosis A β_2 M

La amiloidosis A β_2 M (o relacionada con diálisis) puede ocurrir en pacientes que padecen insuficiencia renal y que se han realizado diálisis durante muchos años. Una proteína sérica circulante, la beta-2 microglobulina (β_2 M), se acumula en la sangre porque no puede pasar a través del filtro de diálisis. Esto puede ser un problema menor con los filtros de diálisis modernos, y la incidencia de esta forma de amiloidosis parece estar disminuyendo como resultado. En esta forma de amiloidosis, fibrillas compuestas por β_2 M se acumulan en los tejidos, particularmente en las articulaciones y en los tendones. Esto causa dolor, rigidez y líquido en las articulaciones, además de síndrome del túnel carpiano.

Otros tipos de amiloidosis

Además de las muchas mutaciones hereditarias diferentes de la TTR observadas en la ATTRv, existen otras mutaciones genéticas para diferentes proteínas que provocan amiloidosis. Si bien son muy poco frecuentes, algunas de estas incluyen: AFib (de la cadena- α de fibrinógeno A; no debe confundirse con la fibrilación auricular, que es un problema cardíaco frecuente, para la cual también se utiliza la denominación “A-Fib”); AApoAI (de apolipoproteína AI); ALys (de lisozima);

y AGel (de gelsolina). Además, si bien la ATTRwt es la forma más frecuente de amiloidosis relacionada con la edad, otros ejemplos de amiloidosis relacionada con la edad incluyen: APro (de prolactina); ACal (de calcitonina); AIAPP (de amilina); y AANF (de péptido natriurético auricular). En cada una de estas formas, la amiloidosis es causada por el mal plegamiento de proteínas naturales no mutadas (como en la ATTRwt).

Amiloidosis localizada

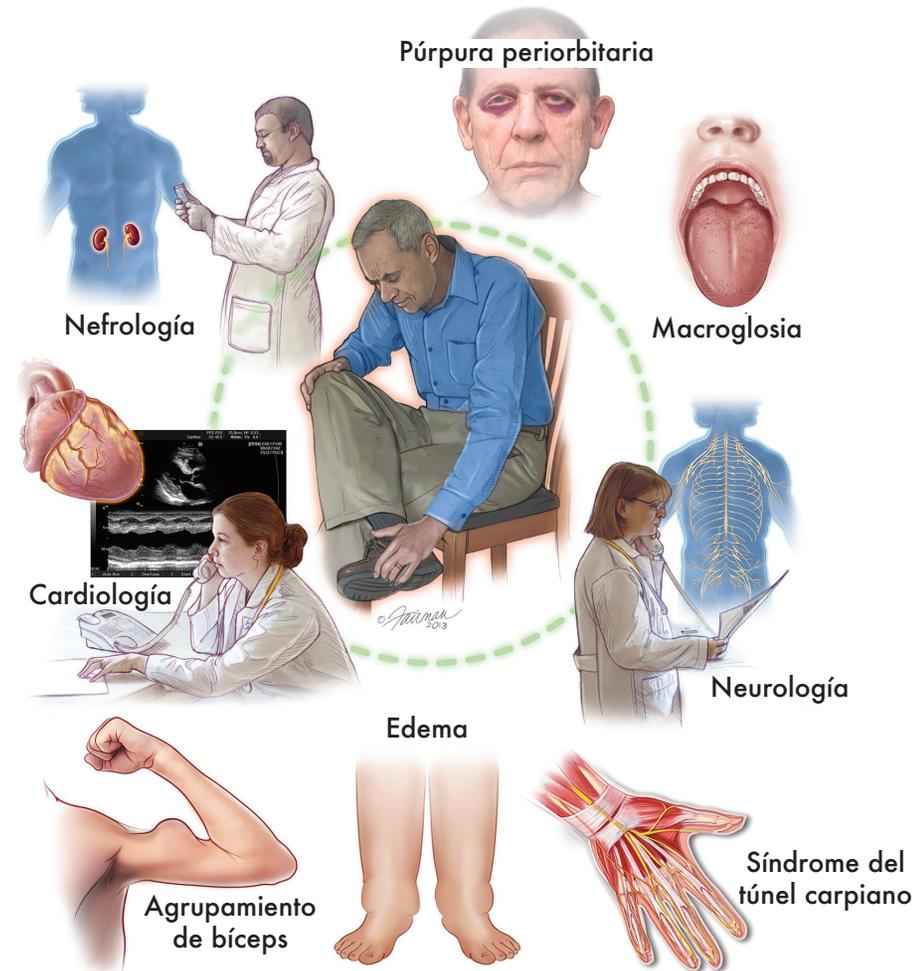
Si bien las formas principales de amiloidosis sistémica se describieron anteriormente, es importante reconocer que ocasionalmente pueden producirse depósitos de amiloides en áreas aisladas del cuerpo, sin evidencia de una enfermedad sistémica. Estos depósitos localizados, similares a tumores, se producen con mayor frecuencia en la vejiga y en las vías respiratorias (p. ej., la tráquea o los pulmones). También se han diagnosticado depósitos en el ojo y alrededor del ojo, en el tracto gastrointestinal, en la piel y en el pecho. En la mayoría de los casos, los depósitos de amiloides localizados están compuestos por proteínas de cadenas ligeras de inmunoglobulina (como en la amiloidosis AL). Sin embargo, en la amiloidosis localizada, las células plasmáticas anormales que producen las cadenas ligeras de amiloides se encuentran en los tejidos afectados, no en la médula ósea.

Otros tipos no sistémicos de amiloidosis están asociados a las proteínas hormonales, el envejecimiento o áreas específicas del cuerpo. Un caso especial de amiloidosis localizada es la angiopatía amiloide cerebral (AAC). Si bien todavía se desconoce la causa, en algunas personas, la AAC puede ser hereditaria. Los depósitos de proteínas amiloides en las paredes de las arterias del cerebro aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular, demencia y sangrado. Si bien esta afección neurológica se observa principalmente en pacientes mayores, no está relacionada con la enfermedad de Alzheimer.

4. DIAGNÓSTICO

En algunos aspectos, a menudo es difícil reconocer la amiloidosis. Sus síntomas son imprecisos e inespecíficos, y muchas veces imitan los de afecciones más frecuentes. Por ejemplo, la falta de aire puede ser un indicador de enfermedad cardíaca asociada a problemas médicos mucho más frecuentes, como hipertensión, insuficiencia cardíaca o enfermedad pulmonar. Otro ejemplo es la presencia de proteína en la orina (“proteinuria”), que puede ocurrir en la lesión renal relacionada con amiloides. Debido a que enfermedades mucho más frecuentes, como la diabetes, también pueden causar presencia de proteína en la orina, los profesionales de cuidados de la salud normalmente no piensan primero en la amiloidosis.

La amiloidosis generalmente aparece en personas de mediana edad y mayores, pero también puede ocurrir en personas de entre 30 y 49 años, e incluso ocasionalmente en personas más jóvenes. Según el lugar del cuerpo en el que se produzcan, los depósitos de amiloides pueden causar pérdida de peso, fatiga, falta de aire, mareos al ponerse de pie, hinchazón de tobillos y piernas, entumecimiento y hormigueo en manos y pies, orina con espuma, episodios alternados de estreñimiento y diarrea, y sensación de saciedad rápidamente después de comer. En pacientes con amiloidosis AL y ATTR, a menudo puede observarse síndrome del túnel carpiano, mientras que en pacientes con ATTR, también puede ser frecuente que se presente estenosis de la columna lumbar. Además, si un paciente es propenso a la formación de moretones, especialmente alrededor de los ojos (púrpura periorbital) o tiene agrandamiento de la lengua (macroglosia), es muy probable que la amiloidosis AL sea la causa subyacente.



Los síntomas suelen ser imprecisos e imitan los de otras afecciones frecuentes. Por lo tanto, un enfoque multidisciplinario entre médicos especialistas es esencial para el diagnóstico. En algunos casos, los signos reveladores de amiloidosis son un agrandamiento de la lengua (macroglosia) o moretones alrededor de los ojos (púrpura periorbital).

Incluso a medida que el conjunto de síntomas reveladores persiste y empeora, muchos médicos no consideran (ni recuerdan) una enfermedad poco frecuente e insidiosa, como la amiloidosis. No es inusual que una persona afectada consulte a varios médicos durante un período de muchos meses o incluso años antes de que se le realice una biopsia (muestra de tejido). Algunos pacientes desarrollan insuficiencia multiorgánica antes de que se realice un diagnóstico adecuado. Cuando se realiza una biopsia, es extremadamente importante que se informe al patólogo sobre el presunto diagnóstico para garantizar el análisis adecuado de la muestra (ver siguiente sección). Sin la información clínica, posiblemente el patólogo solo considere diagnósticos más frecuentes y pase por alto la amiloidosis.

Si bien la amiloidosis puede afectar solo un órgano, a menudo causa problemas sistémicos (es decir, afecta a más de un sistema de órganos). Los órganos involucrados con mayor frecuencia en la amiloidosis AL son los riñones (alrededor del 70 % de los pacientes), el corazón (60 %), el sistema nervioso (30 %) y el tracto gastrointestinal (10 %). Por lo tanto, la combinación de enfermedad renal, cardíaca, nerviosa, gastrointestinal y/o hepática, sin ninguna otra causa obvia, debe inducir a los médicos a realizar pruebas para la detección de amiloidosis.

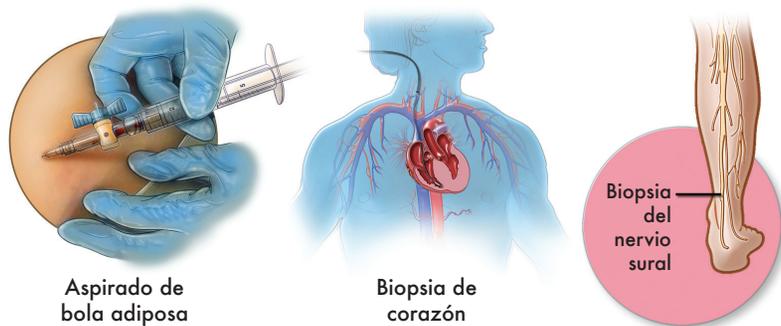
Los cuatro entornos clínicos más frecuentes en los que se debe considerar la amiloidosis son:

1. *Pérdida de cantidades masivas de proteína en la orina (proteinuria; también llamado síndrome nefrótico). Esto sugiere afectación renal.*
2. *Rigidez o engrosamiento del corazón (miocardiopatía restrictiva) según se observa en el ecocardiograma; bajo voltaje observado en el electrocardiograma (ECG); ritmo cardíaco irregular (arritmia) resistente al tratamiento convencional, a menudo asociado a presión arterial normal o baja; o insuficiencia cardíaca idiopática. Estos hallazgos sugieren afectación cardíaca.*

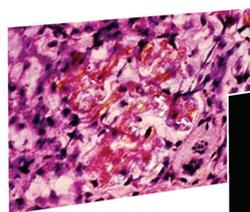
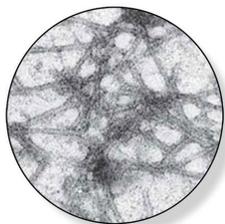
3. *Agrandamiento del hígado (hepatomegalia) sin consumo de alcohol u otra explicación, a menudo con resultados anormales en los análisis de sangre hepáticos, incluido el aumento de la fosfatasa alcalina. Esto sugiere afectación hepática.*
4. *Entumecimiento, hormigueo o dolor en los dedos de las manos o de los pies (neuropatía periférica), síndrome del túnel carpiano (especialmente cuando afecta ambas manos) o episodios alternados de estreñimiento y diarrea con o sin sensación de mareo debido a una disminución de la presión arterial al ponerse de pie (neuropatía autónoma). Estos síntomas podrían sugerir afectación nerviosa.*

Pruebas para detectar la amiloidosis

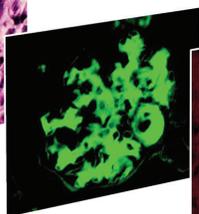
Cuando hay sospecha de amiloidosis, a veces se puede identificar, si está presente, con un procedimiento muy simple en el consultorio. La detección temprana y la evaluación precisa son esenciales para que los pacientes se beneficien de las muchas terapias disponibles en la actualidad (ver siguiente sección). Los análisis de sangre y orina pueden proporcionar indicios sobre el diagnóstico, pero el estándar de referencia para la detección de depósitos de amiloides es la tinción con rojo Congo en una muestra de tejido. Si bien pueden realizarse biopsias de las encías, los nervios, el riñón, el hígado, la lengua, el corazón, el recto u otros órganos, la manera más fácil de obtener una muestra de tejido es aspirar adiposidad del abdomen. En este procedimiento mínimamente invasivo, la piel del vientre se adormece con un anestésico local, y se utiliza una aguja para realizar una miniliposucción de grasa de debajo de la piel. Por lo general, la muestra obtenida es de aproximadamente el tamaño de un garbanzo o de una goma de borrar. Debido a la estructura mal plegada común de todos los amiloides, adquiere un color rosado cuando se la tiñe con rojo Congo y se observa con un microscopio estándar, y un aspecto característico de color verde manzana cuando se



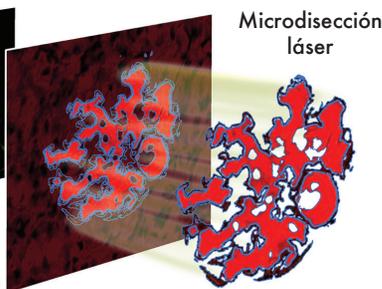
Microscopio electrónico de barrido



Tinción con rojo Congo



Birrefringencia bajo microscopía polarizada



El estándar de referencia para la detección de la amiloidosis utiliza tinción con rojo Congo en una muestra de tejido, que se ve de color verde manzana cuando se observa con un microscopio de luz polarizada. La microdissección láser seguida de espectrometría de masas puede determinar el tipo de amiloides en prácticamente el 100 % de los casos.

observa con un microscopio de luz polarizada. Esta técnica distintiva puede diagnosticar la amiloidosis en el 70 % al 80 % de los pacientes con amiloidosis AL, pero solo alrededor del 15 % al 20 % de los pacientes con amiloidosis ATTR. Un aspirado de tejido adiposo con resultado negativo no descarta la amiloidosis.

En el caso de la amiloidosis AL, el aspirado de bola adiposa y la biopsia de médula ósea son dos de las pruebas iniciales que se realizan. Si el aspirado de bola adiposa y la biopsia de médula ósea son negativos para amiloidosis, pero la sospecha de la enfermedad sigue siendo alta, se debe realizar una biopsia directa del órgano afectado (p. ej., corazón, riñón o hígado). Si hay amiloides presentes en el tejido obtenido mediante biopsia, la tinción con rojo de Congo producirá un diagnóstico definitivo en casi el 100 % de los casos. Es importante que el patólogo que trabaja en la biopsia tenga experiencia con la tinción con rojo de Congo, ya que la tinción excesiva de la muestra de tejido puede dar resultados falsos. La visualización del tejido con un microscopio electrónico mostrará la estructura clásica de las fibrillas amiloides y es útil para confirmar su presencia.

Tipificación de la amiloidosis

La prueba de que hay amiloides presentes en un órgano es solo el comienzo del proceso. A continuación, se debe determinar qué tipo de amiloides están provocando la enfermedad para planificar un tratamiento adecuado e individualizado. En todos los casos, la identificación del tipo de amiloides debe basarse en la evaluación de los depósitos de proteínas anormales en los tejidos afectados. Se recomienda que esta prueba adicional con la muestra de tejido se realice en un centro especializado en amiloidosis (ver Sección 6) con herramientas de diagnóstico sofisticadas a su disposición. También se debe considerar la consulta con expertos en dicho centro si, después de extensas pruebas

locales, se sigue sospechando un diagnóstico de amiloidosis, sin establecerse.

Un simple análisis de sangre para medir los niveles de cadenas ligeras libres en suero kappa y lambda cuando se combina con mediciones de proteínas monoclonales en suero y orina (electroforesis en suero y en orina con inmunofijación) mostrará niveles desproporcionadamente elevados de un tipo u otro en aproximadamente el 98 % de los pacientes con amiloidosis AL. A menudo, esta prueba es una de las que se realizan antes. Una biopsia de médula ósea, como se mencionó anteriormente, a menudo revela depósitos de amiloides y, en casi todos los casos, las células plasmáticas anormales (clonales) que producen las cadenas ligeras defectuosas formadoras de amiloides. Estas células se identifican mediante tinción especial (inmunohistoquímica) o técnicas de clasificación celular (citometría de flujo).

Si estas pruebas son negativas, se deben investigar otras formas de la enfermedad, incluidos los tipos de ATTR. Se pueden realizar pruebas moleculares y genéticas con muestras de sangre para determinar si el paciente tiene alguno de los tipos hereditarios de amiloides (p. ej., TTR, fibrinógeno, lisozima, apolipoproteínas AI y AII, y gelsolina). Si una persona tiene una mutación de este tipo, entonces sus hijos tienen una probabilidad del 50 % de heredarla. Cabe destacar que la presencia de una mutación genética no garantiza que una persona desarrolle amiloidosis. Además, es posible, aunque raro, desarrollar tipos no hereditarios de amiloidosis (como AL o AA), incluso cuando uno es portador de una mutación o variante genética asociada a la amiloidosis hereditaria, o incluso desarrollar dos tipos de amiloidosis al mismo tiempo. El complicado trabajo de detección necesario para resolver estos tipos de casos a menudo requiere la experiencia clínica y las pruebas de diagnóstico avanzadas que solo están disponibles en los principales centros de amiloidosis.

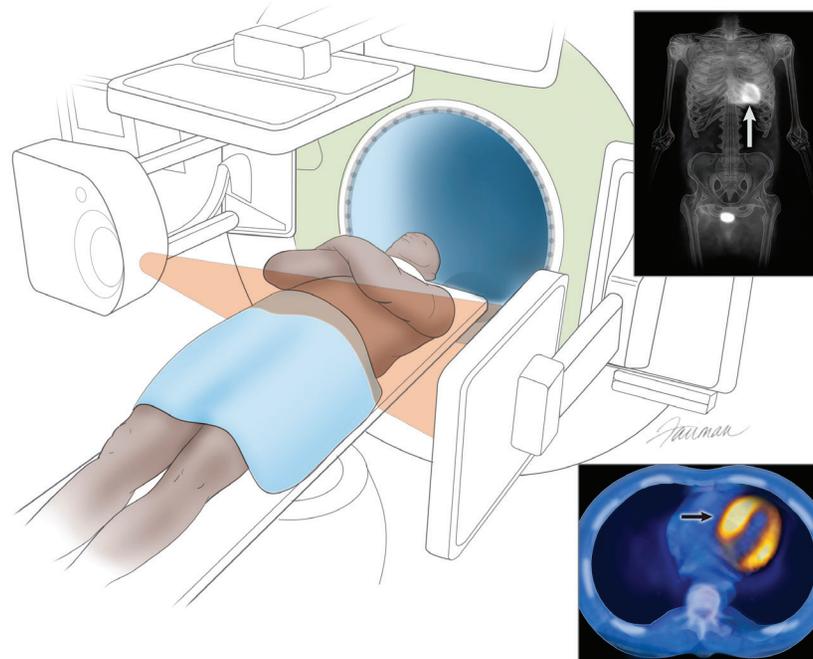
Es posible que algunas personas se nieguen a realizarse pruebas para detectar una enfermedad genética. En los Estados Unidos, la Ley de No Discriminación por Información Genética (Genetic Information Nondiscrimination Act, GINA) establece que los pacientes que tienen una predisposición hereditaria a ciertas enfermedades, como la amiloidosis, no pueden ser discriminados con respecto al empleo o al seguro médico. Se recomienda a los pacientes que se reúnan con un asesor genético con licencia antes de la prueba.

Es importante destacar que, a veces, los demás antecedentes médicos de un paciente proporcionan pistas sobre el tipo más probable de amiloidosis. En el caso de los pacientes con afecciones inflamatorias o infecciosas crónicas, o que realizan diálisis renal a largo plazo, la primera consideración sería la amiloidosis AA o A β 2M, respectivamente. Los accidentes cerebrovasculares recurrentes o la demencia progresiva con evidencia de hemorragias cerebrales pequeñas recurrentes en una resonancia magnética (RM) sugieren angiopatía amiloide cerebral (AAC). En una persona mayor de 50 años, que presenta insuficiencia cardíaca congestiva con un mayor grosor de la pared en el ecocardiograma en ausencia de hipertensión, una consideración primaria sería la amiloidosis ATTR natural (ATTRwt).

Mientras tanto, avances recientes en el campo de la proteómica prometen revolucionar el diagnóstico preciso de la amiloidosis. La proteómica implica el estudio de toda la colección de proteínas en un organismo o entorno. A diferencia de las técnicas inmunoquímicas estándar, que en muchos casos no diagnostican con precisión qué proteína precursora es responsable de los depósitos de amiloides, la proteómica puede identificar la proteína específica en los depósitos de amiloides con o sin mutaciones genéticas. La microdissección láser seguida de espectrometría de masas (laser microdissection, mass spectrometry, LDM-MS) es la técnica principal para la tipificación de la amiloidosis. Para

realizar la prueba, las muestras con resultado positivo tras la tinción con rojo de Congo se diseccionan y se descomponen en componentes más pequeños de moléculas proteicas (denominadas péptidos). Luego, los péptidos se analizan utilizando un proceso conocido como “cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem por electroaspersión”, también denominado espectrometría de masas o LMD-MS, para abreviar. Estudios han demostrado que la LMD-MS tiene la capacidad de identificar la mayoría de las proteínas amiloides conocidas con una exactitud de prácticamente el 100 %, además de la capacidad de caracterizar las nuevas. Ciertas formas de amiloidosis que históricamente han sido subdiagnosticadas, como la Val122Ile, la variante de la TTR que causa amiloidosis cardíaca en afroamericanos, y la proteína ALECT2 natural que causa enfermedad renal en pacientes de ascendencia mexicana, se identifican fácilmente mediante LMD-MS.

Existe una circunstancia en la que la amiloidosis cardíaca puede diagnosticarse sin necesidad de una biopsia. Si se sospecha la presencia de amiloidosis cardíaca ATTR, se puede hacer un diagnóstico utilizando una exploración de medicina nuclear, llamada Tc-99m PYP (exploración con pirofosfato) en los Estados Unidos, y DPD/HMDP, en Europa. Si hay captación anormal del marcador en el corazón junto con hallazgos típicos en el ecocardiograma o la RM cardíaca, y si los análisis de sangre y orina de detección para la AL son negativos, se puede confirmar el diagnóstico de ATTR. Cabe advertir que otros tipos de amiloidosis, como la amiloidosis AL o la amiloidosis asociada a apolipoproteínas, ocasionalmente pueden dar lugar a una exploración de medicina nuclear positiva, al igual que otros problemas técnicos, como la acumulación de sangre. El diagnóstico de amiloidosis en función de los exámenes de diagnóstico por imágenes del corazón únicamente requiere de mucha experiencia y debe incluir a cardiólogos y/o especialistas en medicina nuclear con experiencia en la evaluación de la amiloidosis.



Después de descartar la amiloidosis AL con la prueba de cadenas ligeras libres en suero y electroforesis de proteínas en suero/orina e inmunofijación, se puede utilizar una gammagrafía ósea con tecnecio-99m pirofosfato (exploración PYP) como herramienta no invasiva para diagnosticar la amiloidosis ATTR.

En resumen, el diagnóstico de un tipo específico de amiloidosis requiere la evaluación de factores clínicos como la edad, el origen étnico, los antecedentes familiares, los antecedentes médicos personales, junto con pruebas de diagnóstico sofisticadas.

5. TRATAMIENTOS

Algunos médicos solían suponer que no se podía hacer nada por un paciente con amiloidosis. Esto simplemente no es cierto, especialmente porque agencias reguladoras de muchos países han aprobado tratamientos eficaces.

Es importante trabajar con un equipo de médicos, incluidos hematólogos, cardiólogos, nefrólogos y neurólogos, entre otros, para llegar a un diagnóstico preciso y concluyente de la enfermedad lo antes posible. La selección de una terapia óptima depende de conocer el tipo de amiloidosis y los órganos afectados, y también debe tener en cuenta factores como el estado del paciente, la edad y las preferencias personales. Si no se trata de manera oportuna, los depósitos de amiloides continuarán dañando los tejidos hasta que se produzca la insuficiencia multiorgánica y posiblemente la muerte.

Debe pensarse en el tratamiento de la amiloidosis como un proceso de dos partes:

- (1) *Manejar los síntomas para promover el bienestar del paciente, mejorar la calidad de vida y la función, y prolongar la supervivencia.*
- (2) *Reducir o estabilizar las proteínas amiloides para evitar que continúe la formación de depósitos de amiloides.*

En muchos casos, si se elimina la producción de proteínas anormales, los depósitos de amiloides existentes pueden reabsorberse y, con el tiempo, se puede restaurar la función de los órganos.

Existen tres enfoques generales para interrumpir la formación y el depósito de proteínas amiloides, que varían según el tipo de amiloidosis. La estrategia más común es interrumpir la producción de la proteína precursora que produce la enfermedad. Un segundo método utiliza la terapia farmacológica para estabilizar la estructura normal de la proteína precursora, lo cual evita que se pliegue mal y forme amiloides. Una tercera estrategia, en los ensayos clínicos hasta la fecha de este documento, es dirigirse directamente a los depósitos de amiloides, ya sea a través de estrategias inmunológicas en investigación o mediante la desestabilización de

las fibrillas amiloides para que el cuerpo las disuelva más fácilmente. Todas las terapias tienen efectos secundarios y se debe consultar a expertos en amiloidosis para recomendar las mejores opciones.

Amiloidosis AL

En el caso de la amiloidosis AL (o primaria), una forma de la enfermedad de diagnóstico frecuente, es común la afectación extensa de los órganos. Sin tratamiento, el tiempo de supervivencia promedio es de alrededor de 12 a 18 meses, y de solo alrededor de 6 meses en el caso de pacientes con deterioro grave de la función cardíaca.

La quimioterapia, ya sea por vía oral, subcutánea o intravenosa, constituye la piedra angular del tratamiento para la amiloidosis AL. El objetivo es reducir la cantidad de células plasmáticas, lo que a su vez reduce los niveles de anticuerpos anormales de cadena ligera que esas células producen. Durante varios años, los fármacos quimioterapéuticos melfalán (también conocido como Alkeran) o ciclofosfamida (Cytoxan) han sido la primera opción utilizada, generalmente en combinación con dexametasona, un esteroide que actúa de forma sinérgica junto con ellos para matar las células plasmáticas. También han demostrado ser eficaces otros fármacos que se utilizan en el tratamiento del mieloma múltiple (un cáncer de plasmocitos), como bortezomib (Velcade), lenalidomida (Revlimid), pomalidomida (Pomalyst) o ixazomib (Ninlaro). Estas terapias también se usan a menudo en combinación con melfalán, ciclofosfamida o dexametasona. La quimioterapia puede tener efectos secundarios, como náuseas, vómitos, caída del cabello, infección y fatiga extrema. Si los efectos secundarios de un régimen son demasiado intensos, la(s) dosis o lo(s) cronograma(s) del/de los fármaco(s) pueden modificarse, o la terapia puede interrumpirse por completo, y se pueden usar medicamentos nuevos en su lugar. En pacientes cuidadosamente seleccionados, se combina una dosis muy alta de quimioterapia (melfalán intravenoso) con trasplante de células madre. Las células madre se encuentran en la médula ósea y son las células que se convierten en varios tipos de células sanguíneas normales, incluidos los glóbulos rojos y los glóbulos blancos. Una vez que se destruyen las células plasmáticas anormales mediante el uso de altas dosis de quimioterapia, la

médula ósea se reabastece con células madre nuevas recolectadas previamente del propio cuerpo del paciente (esto se denomina “autotrasplante”. El otro tipo de trasplante de células madre, el “alotrasplante”, que usa células de un donante, no se utiliza para tratar la amiloidosis AL). La quimioterapia seguida de trasplante de células madre a menudo logra una respuesta excelente con una mejora o estabilización significativa de la función de los órganos. Sin embargo, no todos los pacientes pueden tolerar este régimen agresivo, particularmente aquellos con problemas cardíacos avanzados o distonía neurovegetativa significativa.

Otro tipo de medicamento que se utiliza para tratar la amiloidosis AL es la terapia con anticuerpos monoclonales. Estas proteínas objetivo pueden usarse de varias maneras diferentes.

Primero, hay anticuerpos disponibles comercialmente que se dirigen a las células plasmáticas y los reducen de manera similar a la quimioterapia. El más utilizado, y aprobado recientemente por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU., es daratumumab (Darzalex-Faspro). Daratumumab actúa sobre la molécula CD38 en las células plasmáticas. Daratumumab está aprobado para administrarse en combinación con quimioterapia, pero varios estudios han demostrado que también es eficaz cuando se administra solo. Otros anticuerpos que actúan sobre los plasmocitos y que se están estudiando actualmente, ya sea solos o en combinación con quimioterapia, son isatuximab (Sarclisa) y elotuzumab (Empliciti). Se están desarrollando anticuerpos más nuevos que actúan sobre las células plasmáticas de diferentes maneras como terapia para el mieloma múltiple, y es probable que con el tiempo también se prueben contra la amiloidosis AL.

Una forma diferente en que potencialmente se podrían usar anticuerpos para tratar la amiloidosis AL es usándolos de forma tal que actúen directamente sobre los depósitos de amiloides de cadena ligera que se han acumulado en el cuerpo (en lugar de las células que producen las cadenas ligeras anormales, como lo hace daratumumab). Actualmente, este es un enfoque experimental que se está estudiando en ensayos clínicos. Al dirigirse a los depósitos de amiloides de esta manera, el sistema inmunitario de una persona podría identificar, desestabilizar y eliminarlos de manera más eficaz.

Amiloidosis AA

La amiloidosis AA (o secundaria) es menos frecuente en los países desarrollados ahora que se han encontrado tratamientos para las muchas afecciones inflamatorias que pueden desencadenar esta enfermedad (p. ej., artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y fiebre mediterránea familiar). En la amiloidosis AA, la acumulación de amiloides suele ser muy gradual. La tasa de supervivencia a menudo es de más de 10 años, particularmente con tratamiento para la enfermedad renal. En algunos casos, como el de infecciones no tratadas, como osteomielitis o tuberculosis, los depósitos de amiloides pueden acumularse más rápidamente. En todos los casos, el pilar de la terapia es tratar la infección o afección inflamatoria subyacente. Esto ralentiza o detiene la acumulación progresiva de amiloides reduciendo los niveles de la proteína precursora circulante, el amiloide sérico A. En el caso de aquellos pacientes que padecen insuficiencia renal, la diálisis y el trasplante de riñón son posibles tratamientos. Es importante destacar que, con el trasplante de riñón, si no se abordan las proteínas anormales que causaron la lesión original en el riñón, eventualmente pueden aparecer amiloides en el riñón donado. Esto es cierto para todos los tipos de amiloidosis, no solo para la amiloidosis AA.

ATTRv (amiloidosis hereditaria)

En la amiloidosis ATTRv, el corazón y el sistema nervioso son los más afectados. Sin intervención, según la mutación específica, la tasa de supervivencia oscila entre 5 y 15 años desde el inicio de los síntomas de la enfermedad. Durante muchos años, debido a que la mayor parte de la proteína transtiretina se produce en el hígado, el trasplante de hígado con un hígado de cadáver o una sección del hígado de un donante vivo sano fue el tratamiento definitivo. Los posibles obstáculos para el trasplante de hígado incluyen el mal estado de salud de muchos pacientes con ATTRv y también la falta de hígados de donantes disponibles. Más recientemente, con los tratamientos terapéuticos aprobados disponibles y los nuevos fármacos en desarrollo, el trasplante de hígado ya no es un tratamiento frecuente en los Estados Unidos y en muchos otros países.

Estos tratamientos más nuevos se centran en dos métodos generales para prevenir la formación de depósitos de amiloides a partir de la proteína TTR mal plegada. Una clase de fármacos actúa en la reducción de la cantidad de TTR producida por el hígado (silenciadores de genes), y la otra actúa para evitar que la TTR se pliegue mal y forme fibrillas amiloides (estabilizadores).

La evidencia muestra que al reducir las proteínas anormales disponibles para convertirse en amiloides, la función de los órganos puede mejorar. Dos silenciadores de genes actualmente aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para el tratamiento son patisirán (Onpattro) e inotersén (Tegsedi). Cuando estos fármacos se unen al ARNm de la TTR objetivo que se utiliza como plantilla para producir la proteína TTR, la célula degrada el ARNm y lo recicla, lo que evita que se utilice para la producción de la proteína TTR. En pocas palabras, “sin ARNm de TTR, no hay proteína TTR, y sin proteína TTR, no hay formación de amiloides por TTR”. Si bien el objetivo es detener la progresión de la enfermedad con estos fármacos, algunos pacientes también han informado mejoras en sus síntomas.

El primer estabilizador aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para pacientes con ATTR es tafamidis (Vyndamax/Vyndaqel). Este fármaco evita que la TTR mutante se pliegue mal para formar amiloides. Otro estabilizador en uso es diflunisal (Dolobid; aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para otras indicaciones, a veces utilizado fuera de la indicación aprobada para la ATTR). Hay otros estabilizadores en ensayos clínicos; acoramidis y tolcapona son dos de ellos. Estos fármacos orales son pequeñas moléculas que se unen a las proteínas precursoras y estabilizan su estructura, para que no formen fibrillas amiloides y evitar que se acumulen en el cuerpo.

Al igual que en la amiloidosis AL, se están estudiando varios tratamientos con anticuerpos que pueden dirigirse directamente a los depósitos de amiloides que se han acumulado en el cuerpo. Actualmente, este es un enfoque experimental que se está estudiando en ensayos clínicos. Al dirigirse a los depósitos de amiloides de esta manera, el sistema inmunitario de una persona podría identificar, desestabilizar y eliminarlos de manera más eficaz.

ATTRwt (amiloidosis natural) **(Anteriormente, “a miloidosis sistémica senil o relacionada con la edad”)**

En la amiloidosis por transtiretina natural (ATTRwt), el estabilizador aprobado actualmente, tafamidis (Vyndamax/Vyndaqel), se considera el estándar de atención. También se encuentran en ensayos clínicos para la ATTRwt nuevos estabilizadores, además de los fármacos silenciadores de genes aprobados para la forma hereditaria de la enfermedad. En algunos de los casos más graves, cuando el paciente cumple con criterios estrictos, se puede considerar un trasplante de corazón.

Amiloidosis A β_2 M

En la amiloidosis A β_2 M (o relacionada con diálisis), el trasplante de riñón se considera la mejor opción terapéutica. Las membranas de diálisis con bajo contenido de cobre pueden prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad.

Amiloidosis localizada

En el caso de los depósitos de amiloides que se producen en áreas aisladas, como la vejiga o las vías respiratorias, existen varios enfoques para retrasar la progresión de la enfermedad. Una vez que se haya descartado una enfermedad sistémica, se pueden considerar la extracción quirúrgica, la radiación y los tratamientos con láser. En muchos de los casos más benignos en los que la calidad de vida no es un problema, es posible que se recomiende tratar los síntomas o no recibir ningún tratamiento junto con controles frecuentes. Al igual que con todas las formas de amiloidosis, se recomienda a los pacientes que se realicen controles periódicos para monitorear su afección. Afortunadamente, la mayoría de los pacientes con amiloidosis localizada no desarrollan amiloidosis sistémica que requiera quimioterapia. En el caso de la angiopatía amiloide cerebral (AAC) que afecta el cerebro, no se conoce un tratamiento eficaz. El objetivo es aliviar los síntomas. Esto puede incluir medicamentos que ayudan a mejorar la memoria, como los que se usan para tratar la enfermedad de Alzheimer. Las convulsiones, a veces llamadas “crisis amiloides”, pueden tratarse con anticonvulsivos, como fenitoína (Dilantin) o carbamazepina

(Tegretol). También es importante limitar el uso de medicamentos que pueden aumentar el riesgo de hemorragia en el cerebro, como aspirina o anticoagulantes. En algunos casos, se necesita terapia del habla y fisioterapia.

Tratamiento de los síntomas de la amiloidosis

Es muy importante tratar no solo las causas subyacentes de la amiloidosis, sino también los síntomas de la enfermedad. Esto garantizará la calidad de vida y la longevidad del paciente.

Se pueden realizar actividades cotidianas normales si es posible. Sin embargo, si se produce fatiga o falta de aire, puede ser necesario descansar. El paciente no debe esforzarse más allá de lo que recomienda su médico.

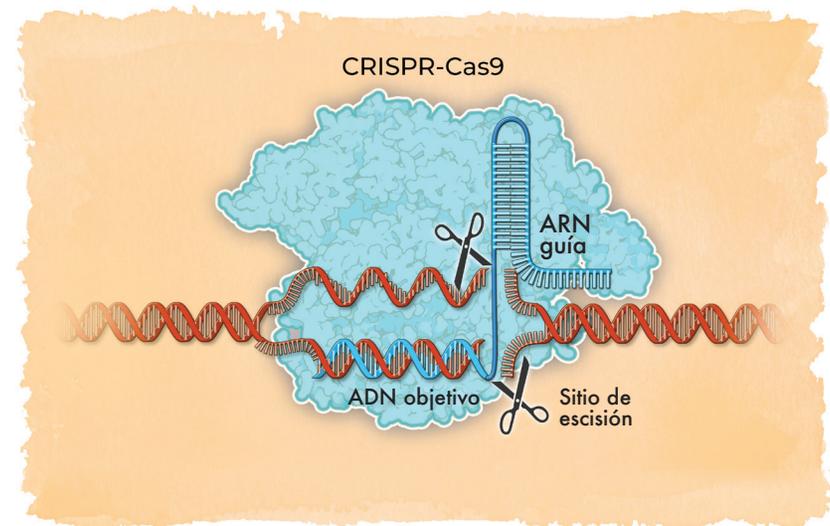
Para tratar los síntomas relacionados con amiloides que involucran los riñones y el corazón, es posible que los pacientes deban tomar un fármaco diurético para aumentar la producción de orina, según lo indiquen sus médicos; limitar la cantidad de sal en su dieta; o usar medias elásticas y elevar las piernas para reducir la hinchazón.

Para el tracto gastrointestinal, ciertos alimentos o medicamentos pueden ayudar con la diarrea y el estreñimiento. A veces, los cambios en la dieta pueden ayudar a aliviar los síntomas o mantener el peso corporal.

Si bien los síntomas que surgen del daño a los nervios (neuropatía) pueden mejorar con una terapia eficaz contra la amiloidosis, es posible que los nervios tarden de 12 a 24 meses o más en recuperarse. Mientras se espera para determinar si se produce esta mejora, se pueden usar medicamentos para aliviar el dolor. Pueden tomarse por vía oral o aplicarse en la piel. En el caso de molestias, hormigueo o ardor, el uso de un masajeador de pies de agua tibia durante 15 minutos antes de acostarse puede ayudar al sueño. El agua tibia y las vibraciones estimulan los nervios que no transmiten dolor y bloquean los nervios que transmiten dolor.

Edición de genes (CRISPR)

Debido a que algunas formas de amiloidosis son el resultado de una mutación en un gen que contiene el ADN de una persona, uno podría preguntarse si existe una forma de dirigirse o editar directamente el propio gen para solucionar el problema. Teóricamente, esto podría tener ventajas sobre algunos de los enfoques de tratamiento mencionados anteriormente. Si bien los “silenciadores de genes” patisiran e inotersén interrumpen en gran medida la producción de la proteína TTR degradando el ARNm de la TTR, no hacen nada para disminuir la velocidad a la que el ARNm de la TTR se produce a partir de la plantilla del gen del ADN de la TTR en primer lugar. Por este motivo, estos medicamentos (y otros como tafamidis, que se dirigen a la proteína en sí) deben usarse de forma continua para que sean eficaces. Sin embargo, si el ADN en sí mismo se editara permanentemente para que ya no pueda fabricarse el ARNm de un gen en particular, no habría necesidad de actuar continuamente sobre el ARNm o la proteína de la TTR posterior. Gracias a un reciente avance científico llamado técnica CRISPR, esto puede ser posible pronto. La técnica CRISPR se puede utilizar para editar genes de manera precisa y es un avance tan importante sobre las técnicas de edición de genes más antiguas



Edición de genes para la amiloidosis ATTR actualmente en ensayos clínicos

que los inventores de la técnica CRISPR ganaron el Premio Nobel de Química 2020. Actualmente, se están realizando investigaciones sobre el uso de la técnica CRISPR como terapia para la amiloidosis. Si bien las ventajas parecen ser obvias, debe haber más estudios para investigar cualquier efecto a largo plazo de no tener TTR, así como cualquier efecto “fuera del objetivo” que podría causar eventos adversos graves.

Participación en investigaciones clínicas

Los ensayos clínicos son estudios de investigación que prueban nuevas formas de diagnosticar y tratar una enfermedad. Dicha investigación es esencial para mejorar nuestra comprensión de la amiloidosis y desarrollar terapias más eficaces. Los tratamientos que están disponibles en la actualidad se desarrollaron y refinaron a través de esta investigación clínica continua. Ahora los pacientes pueden lograr una remisión duradera y a largo plazo de su enfermedad, junto con una mejora importante en el sistema de órganos.

Para los pacientes que reúnen los requisitos, existe la oportunidad de participar en ensayos clínicos. En los ensayos clínicos, se prueban nuevos tratamientos para determinar si son tan buenos como los tratamientos estándar existentes o mejores que ellos. Todos los ensayos clínicos propuestos deben ser aprobados y supervisados por una Junta de Revisión Institucional (Institutional Review Board, IRB). La IRB está compuesta por médicos, científicos y miembros no científicos (que pueden incluir al clero u otras personas laicas). Su trabajo es garantizar la seguridad de los participantes en los ensayos clínicos.

La participación en ensayos clínicos es completamente voluntaria, y los pacientes participantes firman un formulario de consentimiento informado. Además, uno puede retirarse del ensayo en cualquier momento. En muchos casos, el costo del tratamiento puede estar cubierto como parte del estudio.

La participación en investigaciones clínicas permite potencialmente que los pacientes se beneficien de nuevos tratamientos experimentales antes de que estén disponibles al público general. A largo plazo, esto lleva a mejores medicamentos y terapias

para todos. Para saber qué ensayos clínicos están reclutando participantes actualmente, se puede consultar a los centros de amiloidosis o visitar [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Además, los pacientes pueden buscar en [PubMed.gov](https://pubmed.gov) para encontrar artículos científicos con evaluación por pares sobre investigaciones que ya se han completado.



El diagnóstico temprano y preciso, junto con un plan de tratamiento individualizado, son clave para lograr resultados positivos para los pacientes y sus familias. Con una extensa comunidad de apoyo de profesionales de cuidados de la salud y pares, usted no está solo.

6. PRINCIPALES CENTROS DE AMILOIDOSIS

Hay muchos médicos calificados que ayudan con el diagnóstico y el tratamiento de la amiloidosis. Como pacientes, no están solos. En los Estados Unidos, comuníquese con Amyloidosis Support Groups para obtener ayuda y orientación las 24 horas. Llame al número gratuito (866) 404-7539 o envíe un correo electrónico a Info@AmyloidosisSupport.org. La siguiente es una lista de los principales centros de investigación y tratamiento en los Estados Unidos y a nivel internacional. Puede encontrar una lista más completa en www.AmyloidosisSupport.org. Debido a que la amiloidosis varía con cada caso, la invaluable experiencia de estos centros ayudará a promover resultados positivos para los pacientes y sus familias.

Centros de amiloidosis de los EE. UU.

- Baylor University Medical Center/Texas Oncology (Dallas, TX)
- Boston University Medical Center (Boston, MA)
- Brigham and Women's/Harvard (Boston, MA)
- Cedars Sinai (Los Ángeles, CA)
- City of Hope (Duarte, CA)
- Cleveland Clinic (Cleveland, OH y Weston, FL)
- Columbia University Irving Medical Center (Nueva York, NY)
- Duke University (Durham, NC)
- Emory University - Winship Cancer Institute (Atlanta, GA)
- Froedtert & The Medical College of Wisconsin (Milwaukee, WI)
- Houston Methodist (Houston, TX)
- Indiana University (Indianápolis, IN)
- Johns Hopkins Hospital (Baltimore, MD)
- Karmanos Cancer Institute (Detroit, MI)
- Levine Cancer Institute (Charlotte, NC)
- Loyola University (Maywood, IL)
- Mayo Clinic (Rochester, MN; Jacksonville, FL; Phoenix, AZ)
- MD Anderson Cancer Center – (Houston, TX)
- Medical University of South Carolina (Charleston, SC)
- MedStar-Georgetown (Washington, D.C.)
- Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Nueva York, NY)
- Moffitt (Tampa, FL)
- Mount Sinai (Nueva York, NY)
- Northwestern University (Chicago, IL)

- Ohio State University Comprehensive Cancer Center, (Columbus, Ohio)
- Oregon Health and Science University (Portland, OR)
- Penn Medicine Abramson Cancer Center (Filadelfia, PA)
- Rochester Regional Health (Rochester, NY)
- Rush University Medical Center (Chicago, IL)
- Saint Luke's Hospital System (Kansas City, KS)
- Scripps (San Diego, CA)
- Seattle Cancer Care Alliance, University of Washington (Seattle, WA)
- Stanford (Palo Alto, CA)
- Tufts Medical Center (Boston, MA)
- UAB Medicine (Birmingham, AL)
- UCSD - Moores Cancer Center (San Diego, CA)
- UCSF - Helen Diller Family Comprehensive Cancer Center (San Francisco, CA)
- University of Chicago (Chicago, IL)
- University of Kansas (Lawrence, KS)
- University of Miami - Sylvester Comprehensive Cancer Center (Miami, FL)
- University of North Carolina (Chapel Hill, NC)
- University of Tennessee (Knoxville, TN)
- UT Southwestern Medical Center (Dallas, TX)
- University of Utah - Huntsman Cancer Institute (Salt Lake City, UT)
- University of Rochester Medical Center-Wilmot Cancer Institute (Rochester, NY)
- Vanderbilt University Medical Center (Nashville, TN)
- Weill Cornell Medical Center (Nueva York, NY)

Centros de amiloidosis internacionales

- Monash University Eastern Health Clinical School, (Melbourne, Australia)
- Westmead Hospital (Sídney, Australia)
- Center for the Study of Familial Amyloidosis (Río de Janeiro, Brasil)
- Cross Cancer Institute, University of Alberta, (Edmonton, Canadá)
- Princess Margaret Cancer Centre (Toronto, Canadá)
- University of British Columbia, (Vancouver, British Columbia, Canadá).
- National Centre for Amyloidosis (Londres, Inglaterra)
- Centre Hospitalier Universitaire & Reference Center for AL Amyloidosis, (Limoges, Francia)
- Amyloidosis Center University Hospital Heidelberg (Heidelberg, Alemania)
- National and Kapodistrian University of Athens, (Atenas, Grecia)
- Hadassah Medical Center, Faculty of Medicine, Hebrew University (Jerusalén, Israel)
- Center for the Study & Cure of Systemic Amyloidosis (Pavia, Italia)
- Kumamoto University Hospital (Kumamoto, Japón)
- University of Groningen, University Medical Center Groningen (Países Bajos)
- Oslo University Hospital (Oslo, Noruega)
- Universidade do Porto (Porto, Portugal)
- Unidad de Amiloidosis y Mieloma Múltiple, Departamento de Hematología, Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona, España)

La lista de centros de amiloidosis está en constante cambio. Si tiene alguna pregunta o desea obtener más información sobre un centro que no figura en la lista, envíe un correo electrónico a Info@AmyloidosisSupport.org.

7. RECURSOS EN LÍNEA

Para obtener más información, incluidas las reuniones de apoyo locales y virtuales, visite:

Amyloidosis Support Groups **AmiloidosisSupport.org**

Otros recursos útiles incluyen:

- Amyloidosis Alliance
amyloidosisalliance.org
- Amyloidosis Foundation
amyloidosis.org
- Amyloidosis Research Consortium
arci.org
- Amyloidosis Speakers Bureau
mm713.org/speakers-bureau
- Amyloidosis Support Groups
amyloidosisupport.org
- Amyloid Support Group UK
amyloidosis.org.uk
- Grupo de Facebook de Canadian Amyloidosis Support Network
facebook.com/groups/194563300561853
- National Organization for Rare Disorders
rarediseases.org
- RareConnect
rareconnect.org

Este recurso es posible gracias a una generosa subvención de
The Chip Miller Amyloidosis Foundation



chipmiller.org

y estas compañías de diagnóstico y tratamiento:



alnylam.com



CAELUM
BIOSCIENCES

caelumbio.com



www.attralus.com



eidosstx.com



intelliatx.com



www.janssen.com



ionispharma.com



pfizer.com



millennium.com



prothena.com

El contenido de esta publicación no ha sido influenciado por nuestros patrocinadores.

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

amyloidosissupport.org

amyloidaware.com