CONCIENTIZACIÓN SOBRE LA AMILOIDOSIS

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



3.ª edición

Publicado en octubre de 2026.

Este folleto ha sido realizado con el asesoramiento de Amyloidosis Support Groups. Un agradecimiento especial a los doctores Kevin Michael Alexander, John Berk, Angela Dispenzieri, Anita D'Souza, Morie Gertz, Steven M. Greenberg, Martha Grogan, Andrea Havasi, Shaji Kumar, Heather Landau, Suzanne Lentzsch, Nelson Leung, Ahmad Masri, Mathew Maurer, Joshua Mitchell, Maria Picken, Frederick Ruberg, Vaishali Sanchorawala, Nitasha Sarswat, Sascha Alexander Tuchman, Marcus Anthony Urey, Joban Vaishnav, Robert Vescio, Janice Wiesman, Jeffrey Zonder y Paula Schmitt.

Si bien la información aquí contenida tiene como fin ser precisa, las ciencias médicas evolucionan continuamente. Como tal, el contenido de esta publicación se presenta únicamente con fines educativos. No tiene como fin servir como consejo médico. Todas las decisiones relacionadas con la atención médica deben analizarse con un médico en ejercicio calificado.

Material gráfico © 2013-2026, Fairman Studios, LLC.

Imagen de la portada: A menudo, la amiloidosis se presenta en personas mayores y de mediana edad, pero también en pacientes entre los 30 y los 40 años, y a veces incluso menores.

ÍNDICE

1	Introducción rápida	1
2	¿Qué es la amiloidosis?	2
3	Tipos de amiloidosis	7
4	Diagnóstico	17
5	Tratamientos	27
6	Centros importantes de amiloidosis	38
7	Recursos en línea	39

1. INTRODUCCIÓN RÁPIDA

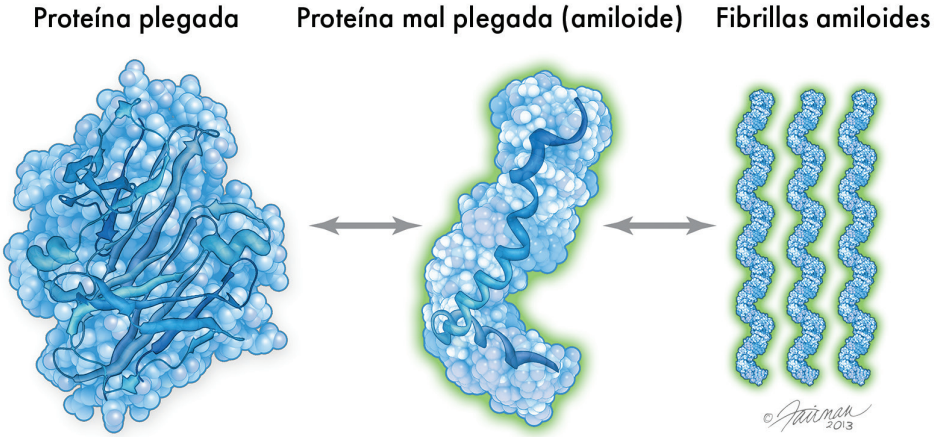
Todas las proteínas normales de nuestro cuerpo son biodegradables y reciclables. La amiloidosis es una enfermedad en la que las proteínas anormales se pliegan de forma incorrecta y forman fibrillas que son resistentes a la degradación. Las fibrillas de proteína amiloide se depositan y se acumulan en los tejidos del cuerpo. Si los amiloides se acumulan en el riñón, el corazón, el hígado, el tubo digestivo o los nervios, esto causa que los órganos no funcionen bien. Los síntomas de la amiloidosis son el resultado del funcionamiento anormal de los órganos afectados. La probabilidad de que un órgano específico se vea afectado depende de la proteína subyacente que está mal plegada. Dependiendo de los órganos afectados, los pacientes tendrán algunos de los siguientes síntomas: pérdida de peso inexplicable, fatiga, dificultad para respirar, orina espumosa, palpitaciones cardíacas, hinchazón (en el abdomen, tobillos y piernas), fácil aparición de hematomas, síndrome del túnel carpiano, estenosis de la columna lumbar, roturas de tendones o entumecimiento y hormigueo en manos y pies. Estas son manifestaciones del daño o la disfunción de los órganos subyacentes causados por la proteína amiloide. Los tratamientos están diseñados para detener la producción de las proteínas amiloides o estabilizarlas para evitar el mal plegamiento y la formación de fibrillas. También hay investigaciones en curso para desarrollar tratamientos con potencial para disolver depósitos de amiloide existentes. Si no se trata, esta enfermedad sistémica puede poner en riesgo la vida. Por lo tanto, el diagnóstico temprano y preciso es clave para alcanzar buenos resultados.

2. ¿QUÉ ES LA AMILOIDOSIS?

A lo largo de nuestra vida, nuestro ADN codifica la producción de pequeñas moléculas llamadas proteínas. Estas proteínas brindan 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 influyen en el crecimiento y el metabolismo de nuestro cuerpo, y los anticuerpos que forman nuestra respuesta inmunitaria son todos ejemplos de proteínas en acción. Prácticamente todo en nuestros cuerpos, desde el color de nuestros ojos, pasando por la forma en que nuestra sangre transporta el oxígeno, hasta nuestra capacidad de digerir ciertos alimentos, está determinado por las proteínas que producimos.

Una vez que el cuerpo las produce, las proteínas se plegarán naturalmente en una forma en particular. Este plegamiento natural de una proteína es lo que le permite funcionar con normalidad. En pocas palabras, cuando las proteínas se pliegan adecuadamente, funcionan de la forma prevista, y nuestra salud es relativamente buena. Cuando las proteínas se pliegan mal, esto afecta la capacidad de nuestro cuerpo de funcionar y, con el tiempo, pueden surgir problemas.

Las proteínas mal plegadas pueden generarse debido a cambios en nuestro código genético (mutaciones), factores relacionados con la inflamación crónica o simplemente como resultado del envejecimiento. Sin embargo, nuestros cuerpos generalmente pueden identificar y eliminar estas proteínas anormales. No obstante, en algunos casos, o bien producimos más proteínas anormales de las que nuestro cuerpo puede





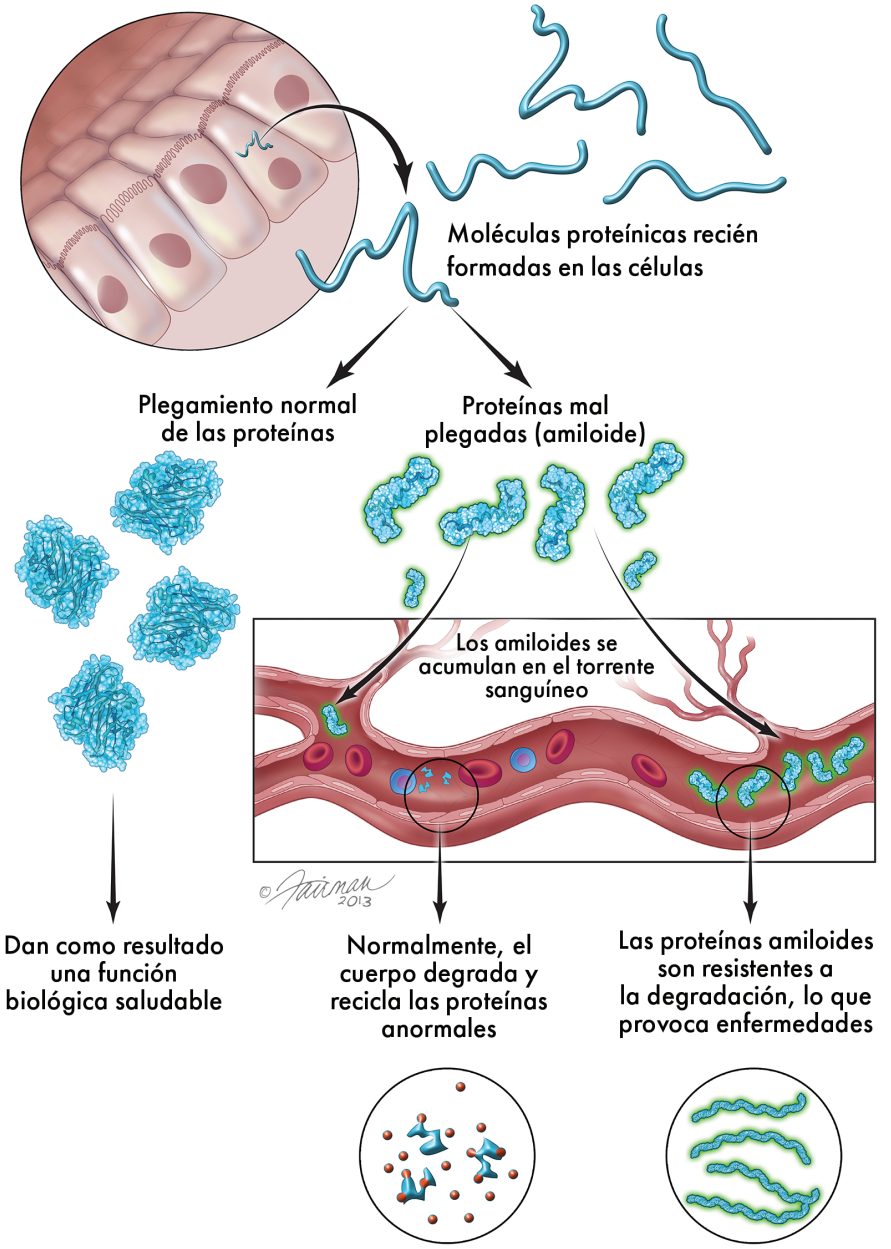
Vista del microscopio electrónico de barrido de las fibrillas amiloides

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

controlar, o bien no podemos degradar y limpiar las proteínas en absoluto. Los errores en la producción y el procesamiento de proteínas (lo que se conoce como proteostasis) están relacionados con muchas enfermedades.
En términos generales, la amiloidosis es una clase en la creciente lista de trastornos de mal plegamiento de proteínas. Si bien existen muchos tipos diferentes de amiloidosis, en todos los casos las proteínas mal plegadas, llamadas amiloides, adoptan una forma particular que hace que sea difícil para el cuerpo degradarlas. El nombre "amiloide" proviene del latín "similar al almidón" porque se pensaba que estaba compuesto por moléculas de azúcares complejos. Posteriormente se demostró que estaba hecho de proteínas mal plegadas. Este mal plegamiento permite que las proteínas amiloides se unan y formen fibras lineales rígidas (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 presentan distintos síntomas y afecciones potencialmente mortales.

Si bien la amiloidosis se conoce desde el siglo XIX, solo en las últimas décadas ha llegado a entenderse la enfermedad. Actualmente, se ha identificado que 42 proteínas diferentes, cuando están mal plegadas, están asociadas a la amiloidosis. Las formas principales se describen en la siguiente sección. Los tipos adicionales de proteínas precursoras que pueden causar la formación de amiloides continúan descubriéndose mediante la investigación continua.

Aunque históricamente se cree que es una enfermedad rara, una nueva investigación reciente sugiere que ciertos tipos son más frecuentes de lo que se pensaba anteriormente. Por ejemplo, la incidencia de la amiloidosis AL es de aproximadamente 74 000 casos al año en todo el mundo,



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

con una estimación de 4 000 personas diagnosticadas solo en Norteamérica. Esta es aproximadamente una quinta parte de la incidencia del mieloma múltiple, y similar a la incidencia 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 AL, ya que representa hasta el 10-15 % de los casos de insuficiencia cardíaca congestiva en personas de edad avanzada. Aun así, el diagnóstico suele pasarse por alto. Dado que históricamente se ha percibido que es una enfermedad muy rara, es posible que los estudiantes de medicina y los médicos no esperen ver casos de amiloidosis en sus consultas. Además, dado que los síntomas inespecíficos (p. ej., cansancio o falta de aire) pueden atribuirse erróneamente a causas más comunes de enfermedades pulmonares y cardiovasculares, es muy probable que el predominio real de la amiloidosis sea mayor que lo que se conoce actualmente. Es imprescindible que los médicos y patólogos consideren la posibilidad de una amiloidosis en pacientes con síntomas indicativos (como se explica en la sección 4). Dadas las propiedades químicas y de tinción únicas de las proteínas amiloides, hacer la prueba de detección de la enfermedad es algo muy sencillo. El diagnóstico temprano y preciso es esencial para que los pacientes se beneficien de los tratamientos disponibles (como se explica en la sección 5).

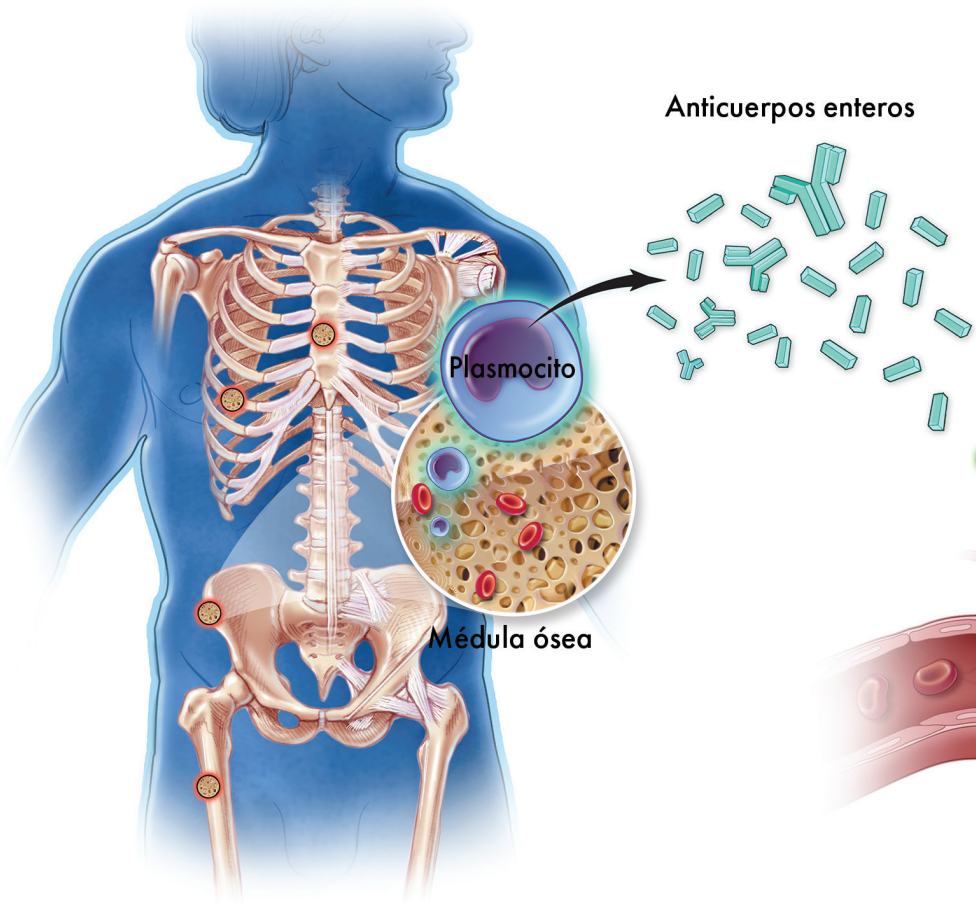
3. TIPOS DE AMILOIDOSIS

Existen muchas proteínas diferentes en nuestro cuerpo que pueden plegarse mal y producir amiloidosis. La tendencia a producir proteínas anormales puede heredarse de nuestros padres o incluso surgir de mutaciones espontáneas en el ADN. En algunos casos, la amiloidosis es el resultado de enfermedades infecciosas o inflamatorias crónicas, o (en raras ocasiones) de diálisis renales a largo plazo. Una parte significativa de los casos está causada 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, terminan por depositarse en los órganos y tejidos en forma de fibrillas amiloides. Estos depósitos pueden afectar a múltiples sistemas de órganos o limitarse (localizarse) a una zona del cuerpo. Con mayor frecuencia, el amiloide se deposita en los riñones, el corazón y los nervios. El hígado, el bazo, el tubo digestivo, la piel y las vías respiratorias también pueden verse afectados. A pesar de que las proteínas precursoras que dan lugar a la amiloidosis tienen distintas formas y tamaños, todas comparten una estructura mal plegada similar cuando forman depósitos amiloides. Los diferentes tipos de amiloidosis se pueden clasificar de acuerdo con la proteína precursora implicada. Como puede observarse en la Tabla 1 (en la página opuesta), se utiliza un conveniente sistema de nombres, como en el caso del prefijo “A”, que se refiere a amiloides, seguido de la abreviatura de la proteína causante. Por ejemplo, AL designa los amiloides derivados de anticuerpos de cadena ligera; AA designa la proteína de amiloide sérico A; y ATTR designa amiloides de transtiretina.

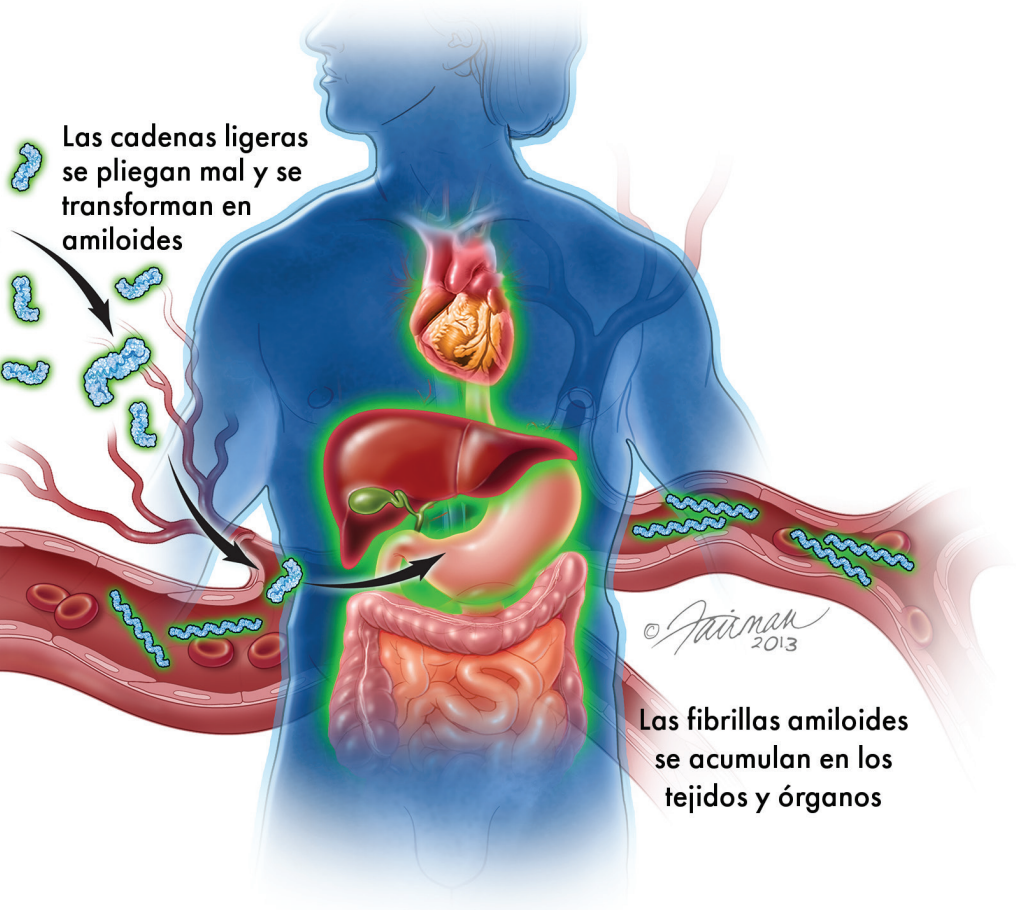
TIPO	FUENTE DE AMILOIDE (Proteína precursora)	SÍNDROME
AL, AH, ALH	**Plasmocitos en la médula ósea** (cadenas ligeras o pesadas de inmunoglobulina, o ambas)	La forma primaria de amiloidosis, similar al mieloma múltiple; afecta los riñones, el corazón, el hígado, el tubo digestivo y los nervios.
AA	**Proteína inflamatoria circulante** (amiloide sérico A)	Secundaria a enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas que afectan los riñones y el hígado.
ALECT2	**Glóbulos blancos** (Factor quimiotáctico de leucocitos 2)	Especialmente frecuente en algunos grupos étnicos, y afecta los riñones y el hígado.
$A\beta_2M$	**Proteína sérica circulante** (β_2-microglobulina)	Relacionada con diálisis; afecta las articulaciones y los tendones.
ATTR	**Proteína natural y mutante producida en el hígado** (transtiretina)	**ATTRv:** puede ser hereditaria y presentar más de 130 mutaciones que afectan el sistema nervioso, el aparato digestivo, el corazón y, en contadas ocasiones, los riñones. La mutación 122I/V142I afecta al 4 % de la población afroamericana y provoca enfermedades cardíacas. **ATTRwt:** una variante no hereditaria, denominada "de tipo salvaje", es más frecuente y provoca enfermedades cardíacas en las personas mayores.
AFib	**Proteína mutante producida en el hígado** (cadena-a 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** (lisocima)	Hereditaria; afecta el tubo digestivo 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 da principalmente en la vejiga, la piel y las vías respiratorias.

Tabla 1: Ejemplos de amiloidosis. El sistema de nombres combina una "A" por amiloide con la abreviatura de la proteína subyacente a la afección.



En la amiloidosis AL, los plasmocitos en la médula ósea producen demasiados anticuerpos "de cadena ligera libre". Estas proteínas se pliegan mal y forman amiloides, se acumulan en la sangre y se depositan en muchos sistemas de órganos.

A continuación, aparece una breve descripción de la amiloidosis AL, la amiloidosis AA, diversas formas de amiloidosis hereditaria y la amiloidosis ATTR de tipo salvaje, así como de la amiloidosis ALECT2, relacionada con diálisis y localizada.



Amiloidosis AL

Históricamente, se pensaba que la amiloidosis AL (o primaria) era la forma más frecuente de la enfermedad; sin embargo, la ATTR de tipo salvaje se ha convertido recientemente en el tipo diagnosticado con mayor frecuencia, especialmente

en pacientes adultos de edad avanzada. La AL comienza en la médula ósea, el tejido blando que llena las cavidades de los huesos, donde se forman los glóbulos rojos y blancos. Un tipo de glóbulo blanco, llamado plasmocito, produce anticuerpos que nos protegen de las infecciones. Estos anticuerpos proteínicos (inmunoglobulinas) están compuestos por moléculas de cadenas ligeras y pesadas. Normalmente, nuestros plasmocitos producen anticuerpos enteros, y nuestro cuerpo degrada estas proteínas y las recicla después de un período breve. En la AL, no obstante, se fabrican demasiadas cadenas ligeras mal plegadas y no ensambladas. Estas "cadenas ligeras libres" (y, en raras ocasiones, cadenas pesadas mal plegadas) no pueden degradarse bien. Se unen para formar fibrillas amiloides que se acumulan en el espacio extracelular de los órganos y tejidos. De esta forma, el funcionamiento normal del cuerpo se ve deteriorado. Generalmente, surgen problemas en uno o más órganos: riñón, corazón, hígado, bazo, nervios, intestinos, piel, lengua, tejidos blandos o vasos sanguíneos.

Amiloidosis AA

La amiloidosis AA (o secundaria) surge del aumento de niveles de proteína amiloide sérica A circulante. El amiloide sérico A se eleva en la sangre como una respuesta natural a la infección y a la inflamación. En general, si un paciente tiene una afección inflamatoria o infecciosa durante seis meses o más, está en riesgo de desarrollar AA. Algunos ejemplos de afecciones inflamatorias crónicas que pueden dar lugar a la amiloidosis AA son la enfermedad reumática (como artritis reumatoide juvenil y adulta), la enfermedad inflamatoria intestinal, la tuberculosis, la osteomielitis crónica, el lupus y los síndromes de fiebre hereditaria como la fiebre mediterránea familiar (Familial Mediterranean Fever, FMF). Con el tratamiento de la afección inflamatoria subyacente, esta forma de amiloidosis se encuentra con menos frecuencia. El depósito de amiloide generalmente comienza en los riñones, pero el hígado, el

bazo, los nódulos linfáticos, el corazón y los intestinos también pueden verse afectados.

Amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRv o hATTR)

La amiloidosis hereditaria, como su nombre indica, es el resultado de un cambio (mutación o variante) en el gen que codifica la proteína afectada. Las mutaciones suelen heredarse de los padres. En raras ocasiones, se produce en el ADN de una persona una mutación totalmente nueva que no se ha heredado de ninguno de sus padres y que, a su vez, puede transmitirse a las generaciones futuras. La forma más frecuente de amiloidosis hereditaria se debe a mutaciones en el gen codificante de la proteína transtiretina (TTR) producida principalmente en el hígado. Este tipo se denomina a menudo ATTRv o "variante de ATTR", pero también se ha escrito como hATTR (TTR hereditaria) o ATTRm (TTR mutada). La TTR es una proteína que ayuda a transportar la tiroxina (una hormona tiroidea) y el retinol (vitamina A) dentro del cuerpo. Existen más de 130 mutaciones conocidas de la TTR que hacen que la proteína se vuelva inestable, se pliegue mal y se transforme en amiloides. Varios órganos se ven afectados, especialmente el sistema nervioso y el corazón, y los síntomas suelen aparecer en la mediana edad o en la vejez. Si los nervios son los principales afectados, la afección se conoce como amiloidosis hereditaria o variante con polineuropatía (ATTRv-PN); si el corazón es el principal afectado, se conoce como amiloidosis hereditaria o variante con miocardiopatía (ATTRv-CM).

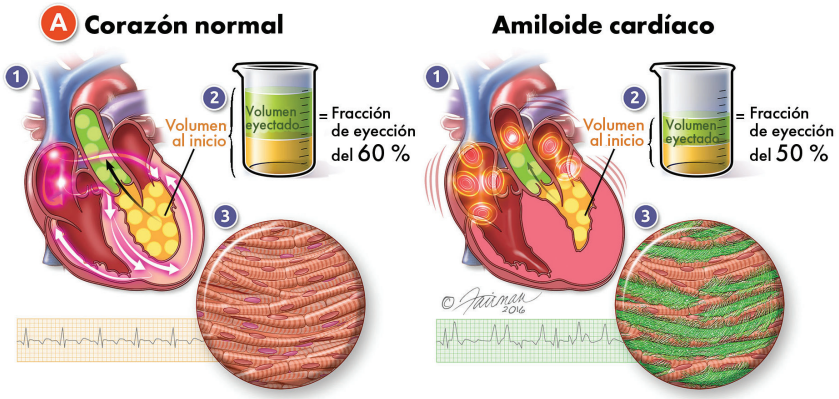
La mutación más estudiada de la TTR en todo el mundo se llama Val30Met, que causa daños en los nervios y a veces problemas del corazón. Otra mutación frecuente en los Estados Unidos es Thr60Ala, que causa engrosamiento del músculo cardíaco y lesión nerviosa y, con mayor frecuencia, se produce en personas con ascendencia irlandesa,

especialmente en la región de los Apalaches de Estados Unidos. Si bien la amiloidosis mediada por transtiretina (ATTRv) se produce en familias de casi cualquier origen étnico, existe una variante de la TTR, la V122I/V142I, que es particularmente común en personas de las poblaciones afroamericanas y afrocaribeñas. Se calcula que el 3-4 % de los afroamericanos portan esta variante del gen de la TTR, lo que equivale a más de 1,35 millones de personas que portan la variante solo en EE. UU. Debido a esto, la ATTRv constituye una gran proporción de los casos totales de amiloidosis que se producen en los afroamericanos (25 % de todos los casos de amiloidosis en esta población). Es importante que los médicos lo consideren una posible causa de insuficiencia cardíaca congestiva en los afroamericanos.

Amiloidosis por transtiretina de tipo salvaje (ATTRwt)

La amiloidosis por transtiretina de tipo salvaje (ATTRwt, antes denominada “sistémica senil” o “relacionada con la edad”) suele ser una enfermedad de inicio tardío que se adquiere, no se hereda. En otras palabras, no hay mutación en el gen de la TTR en esta forma de ATTR. Los depósitos de amiloide se acumulan en el cuerpo a partir de proteínas transtiretina normales (de tipo salvaje). Los depósitos de amiloide ATTRwt se acumulan principalmente en el corazón de los adultos de edad avanzada. Los pacientes afectados suelen tener síntomas cardíacos de progresión lenta. Ya sea de tipo salvaje o hereditaria, se piensa que la amiloidosis mediada por TTR es más común que la amiloidosis AL, aunque muchas veces no se diagnostica. Por ejemplo, se observan depósitos de ATTR cardíaco en hasta un 20-25 % de todas las personas mayores de 75 años. En algunos casos, la acumulación es lo suficientemente importante como para provocar insuficiencia cardíaca congestiva, aunque la función de bombeo del corazón pueda parecer intacta en exámenes de diagnóstico como un ecocardiograma (una ecografía del corazón). A

pesar de que anteriormente se utilizaba el término “senil” para describir este grupo de subtipos de amiloidosis, esta afección no tiene ninguna relación con la senilidad ni con la demencia.



La ATTR suele causar insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, HFpEF).

Amiloidosis ALECT2

Una de las más recientes incorporaciones a la lista de proteínas amiloides es la ALECT2, derivada de una proteína producida por los glóbulos blancos (leucocitos). Esta enfermedad se presenta con mayor frecuencia entre los nativos americanos, los mexicanos y los pueblos indígenas. También se ha observado tanto en la India como en Oriente Medio. Aunque hay investigaciones en curso para determinar por qué la proteína LECT2 se pliega mal y forma depósitos amiloides en las personas afectadas, no hay evidencia definitiva de que la ALECT2 sea el resultado de mutaciones genéticas. Al igual que en los tipos de amiloidosis sistémica asociados a la edad, la ATTRwt y los que se enumeran en la sección siguiente (“Otros tipos de amiloidosis”), los depósitos de amiloide se forman a partir de proteínas no mutadas (de

tipo salvaje). Esta forma de la enfermedad puede ser objeto de un diagnóstico erróneo o insuficiente. De hecho, un estudio sugirió que el ALECT2 es un tipo bastante común de amiloide renal, especialmente entre los pacientes de origen mexicano. En un análisis de muestras renales con amiloides, ALECT2 fue el tercer tipo más común encontrado (2,5 %) en comparación con AL (86 %), AA (7 %) y ATTR (1,4 %).

Amiloidosis Aβ_2M

La amiloidosis Aβ_2M (o relacionada con diálisis) puede presentarse en pacientes con insuficiencia renal que han estado en diálisis durante muchos años. Una proteína sérica circulante, la beta2 microglobulina (β_2M), se acumula en la sangre porque no puede atravesar el filtro de diálisis. Esto puede ser menos problemático con los filtros de diálisis modernos, y, como resultado, la incidencia de este tipo de amiloidosis parece estar disminuyendo. En esta forma de amiloidosis, las fibrillas compuestas de β_2M se acumulan en los tejidos, especialmente en las articulaciones y los tendones. Esto hace que haya dolor, rigidez y líquido en las articulaciones, además de síndrome de túnel carpiano.

Otros tipos de amiloidosis

Además de las numerosas y diversas mutaciones hereditarias del gen TTR que se observan en la ATTRv, existen otras mutaciones genéticas de distintas proteínas que producen amiloidosis. Aunque son poco frecuentes, algunas de estas incluyen: AFib (de la cadena α del fibrinógeno A; no debe confundirse con el problema cardíaco común conocido como fibrilación auricular, al que también se le suele llamar “A-Fib”); AApoAI (de la apolipoproteína AI); ALys (de la lisozima); y AGel (de la gelsolina). Además, aunque 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 factor natriurético auricular). En cada uno de estos casos, la amiloidosis es causada por el mal plegamiento de proteínas de tipo salvaje no mutadas (al igual que en la ATTRwt).

Amiloidosis localizada

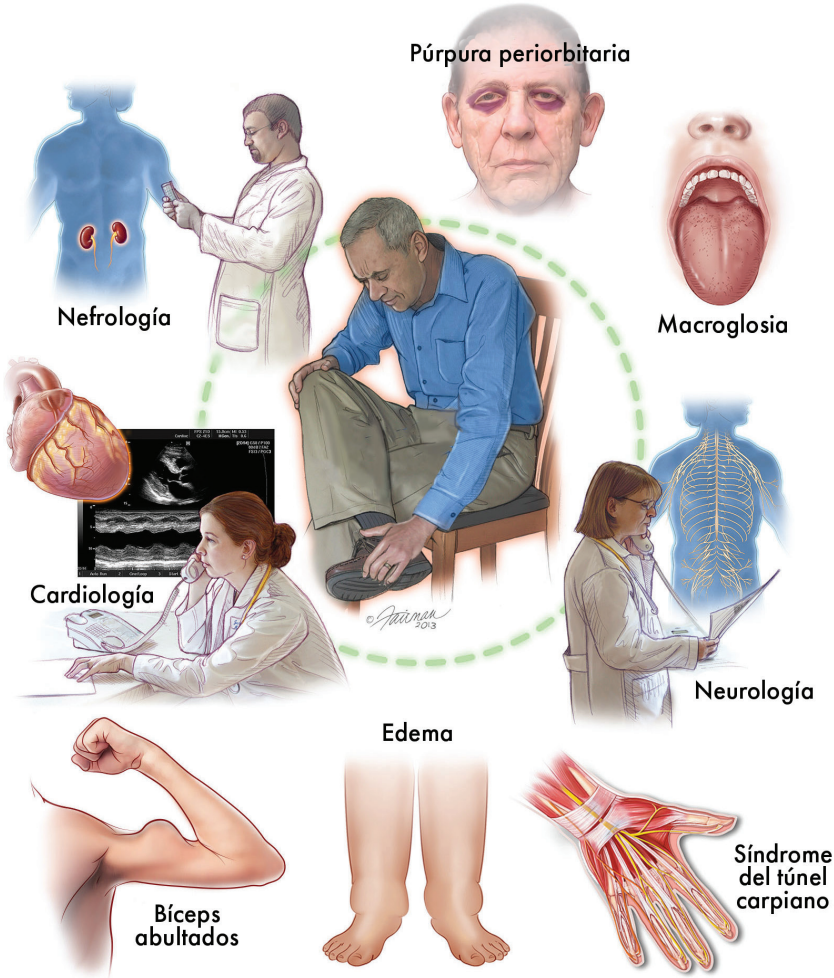
Aunque las formas principales de amiloidosis sistémica se describen anteriormente, es importante reconocer que los depósitos de amiloides se pueden dar ocasionalmente en áreas aisladas del cuerpo sin evidencia de enfermedad sistémica. Estos depósitos localizados semejantes a tumores a menudo se producen en la vejiga y las vías respiratorias (p. ej.: la tráquea o los pulmones). También se han diagnosticado depósitos en el ojo y sus alrededores, el tubo digestivo, la piel y el pecho. Con mayor frecuencia, los depósitos de amiloide localizados están compuestos por proteínas de cadena ligera de inmunoglobulinas (como en la amiloidosis AL). Sin embargo, en la amiloidosis localizada, los plasmocitos anormales que producen las cadenas ligeras de amiloides se encuentran en los tejidos afectados, no en la médula ósea.

Otros tipos de amiloides no sistémicos están asociados con proteínas de hormonas, el envejecimiento o áreas específicas del cuerpo. Un caso especial de amiloidosis localizada es la angiopatía amiloide cerebral (cerebral amyloid angiopathy, CAA). Si bien la causa aún se desconoce, en algunas personas, la CAA puede ser hereditaria. Los depósitos de proteínas amiloides en las paredes de las arterias cerebrales aumentan el riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares, demencia y hemorragias. Aunque esta afección neurológica es más común en pacientes mayores, no está relacionada con la enfermedad de Alzheimer.

4. DIAGNÓSTICO

En algunos aspectos, la amiloidosis suele ser difícil de reconocer. Sus síntomas son vagos y no específicos, y a menudo se parecen a los síntomas de afecciones más comunes. Por ejemplo, la falta de aliento 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 proteína en la orina ("proteinuria"), que puede producirse en lesiones renales relacionadas con el amiloide. Debido a que enfermedades mucho más frecuentes como la diabetes también pueden causar proteínas en la orina, los profesionales de atención médica no suelen pensar primero en la amiloidosis.

La amiloidosis generalmente aparece en personas mayores y de mediana edad, pero también puede darse en pacientes entre los 30 y los 40 años, y a veces incluso menores. Dependiendo de la parte del cuerpo en la que se formen, los depósitos de amiloides pueden causar pérdida de peso, cansancio, falta de aire, mareos al ponerse de pie, hinchazón de tobillos y piernas, insensibilidad y hormigueo en manos y pies, orina con espuma, períodos alternativos de estreñimiento y diarrea, y sentirse satisfecho poco tiempo después de comenzar a comer. El síndrome del túnel carpiano se puede observar a menudo en pacientes con amiloidosis AL y ATTR, y la estenosis de la columna lumbar también puede ser frecuente en pacientes con ATTR. Además, si a un paciente se le forman hematomas con facilidad, especialmente alrededor de los ojos (púrpura periorbitaria) o presenta agrandamiento de la lengua (macroglosia), es muy probable que la amiloidosis AL sea la causa subyacente.



Los síntomas a menudo son vagos y se parecen a los síntomas de otras afecciones comunes. Por lo tanto, un enfoque multidisciplinario entre los médicos especialistas es esencial para el diagnóstico. En algunos casos, ciertos indicios delatores de la amiloidosis son agrandamiento de la lengua (macroglosia) o formación de hematomas alrededor de los ojos (púrpura periorbitaria).

A pesar de que persiste y se agrava un conjunto de síntomas reveladores, muchos médicos no consideran (o no recuerdan) una enfermedad poco frecuente y de evolución insidiosa como la amiloidosis. No es extraño que una persona afectada visite a varios médicos durante un periodo de muchos meses o incluso años antes de que se considere el diagnóstico de amiloidosis. Algunos pacientes desarrollan insuficiencia orgánica antes de que se realice un diagnóstico adecuado. Con la excepción de la amiloidosis ATTR que afecta al corazón, que puede diagnosticarse mediante una exploración por imagen especial que se comentará con detalle más adelante en este folleto, el amiloide siempre se confirma mediante biopsia. Cuando se realiza una biopsia, es sumamente importante que se le informe al patólogo sobre el diagnóstico sospechado para garantizar que la muestra se analice de manera adecuada (consulte la siguiente sección). Sin la información clínica, el patólogo solo puede considerar diagnósticos más frecuentes y omitir la amiloidosis.

Si bien la amiloidosis puede afectar tan solo un órgano, a menudo causa problemas sistémicos (es decir, afecta más de un sistema de órganos). Los órganos más comúnmente afectados por la amiloidosis AL son los riñones (alrededor del 70 % de los pacientes), el corazón (60 %), el sistema nervioso (30 %) y el tubo digestivo (10 %). Por lo tanto, las combinaciones de enfermedad renal, enfermedad cardíaca, neuropatía, enfermedad del tubo digestivo y enfermedad hepática, sin otra causa aparente, deberían llevar a los médicos a realizar pruebas para detectar la amiloidosis.

Los cuatro casos clínicos más frecuentes en los que debe considerarse la amiloidosis son:

1. *Pérdida de grandes cantidades de proteína en la orina (proteinuria; también conocida como síndrome nefrótico). Esto sugiere que hay afectación renal.*
2. *Rigidez o engrosamiento del corazón (miocardiopatía restrictiva) observada en ecocardiografía; bajo voltaje*

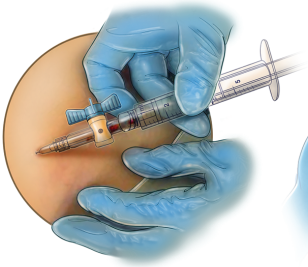
observado en electrocardiograma (ECG); latidos irregulares (arritmia) resistentes a tratamiento convencional, a menudo asociados con presión arterial baja o normal; o insuficiencia cardíaca sin explicación. Estos hallazgos sugieren afectación cardíaca.

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

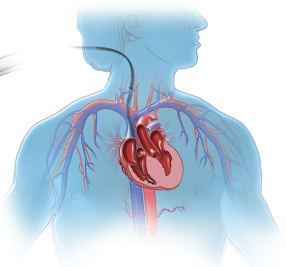
Prueba de detección de amiloidosis

Una vez que se sospecha de la presencia de amiloidosis, la detección temprana y la evaluación precisa son esenciales para que los pacientes se beneficien de las muchas terapias disponibles en la actualidad (analizadas en la siguiente sección). Los análisis de sangre y orina pueden proporcionar pistas sobre el diagnóstico, pero este debe confirmarse mediante una biopsia de tejido o mediante un tipo especial de TAC (escintigrafía nuclear) del corazón en pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca ATTR. Cuando exista afectación cardíaca, la amiloidosis AL tendría que descartarse mediante la realización de determinados análisis de sangre y orina.

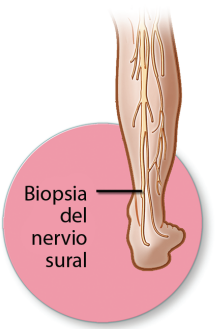
Cuando se sospecha o no se ha descartado la amiloidosis AL mediante análisis de sangre y orina, el método de referencia para la detección de depósitos de amiloide consiste en realizar una tinción con rojo Congo en una muestra de tejido obtenida mediante aspirado de grasa abdominal y una biopsia de médula ósea. Aunque las biopsias se pueden tomar de



Aspiración de bola adiposa



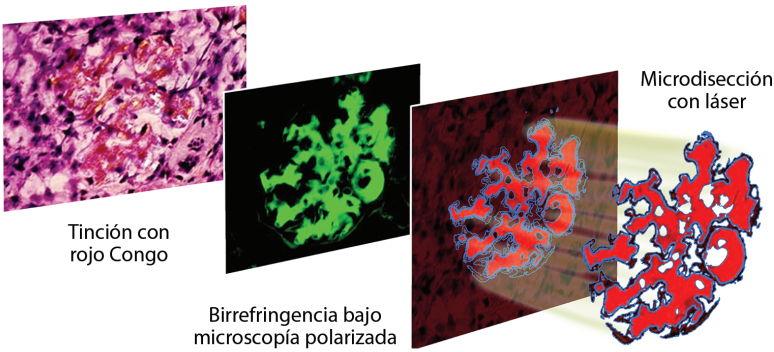
Biopsia de corazón



Microscopía
electrónica de barrido







La norma principal para detectar la amiloidosis usa la tinción con rojo Congo en muestras de tejido, que se ve de color verde manzana cuando se lo visualiza con un microscopio de polarización. La microdisección con láser seguida de la espectrometría de masas puede determinar el tipo de amiloides en prácticamente el 100 % de los casos.

las encías, los nervios, los riñones, el hígado, la lengua, el corazón, el recto u otros órganos, la forma más sencilla de obtener una muestra de tejido es aspirar la grasa del abdomen. En este procedimiento mínimamente invasivo, se adormece la piel del abdomen con anestesia local, y se usa una aguja para realizar una miniliposucción de la grasa que se encuentra debajo de la piel. La muestra obtenida suele ser de aproximadamente el tamaño de un garbanzo o de una goma de lápiz. Dada la estructura mal plegada común de todos los amiloides, adquiere un color rosa cuando se la tiñe con rojo Congo y se observa con un microscopio estándar, y un aspecto característico de color verde manzana cuando se visualiza con un microscopio de polarización. En el caso de la amiloidosis AL, un aspirado de grasa abdominal y una biopsia de médula ósea son dos de las pruebas iniciales realizadas. Si el aspirado de grasa abdominal y la biopsia de médula ósea dan un resultado negativo para amiloidosis, pero la sospecha de que se padece la enfermedad sigue siendo alta, debe realizarse una biopsia directa del órgano afectado (p. ej.: el corazón, el riñón, el hígado). Si se detecta amiloide en el tejido biopsiado, la tinción con rojo Congo revelará un diagnóstico positivo en casi el 100 % de los casos. Es importante que el patólogo que trabaja en la biopsia tenga experiencia con la tinción con rojo Congo, ya que la tinción excesiva de la muestra de tejido puede dar resultados falsos. Visualizar el tejido con un microscopio electrónico mostrará la clásica estructura de fibrillas amiloides y resulta útil para confirmar su presencia.

Tipificación de amiloidosis

Probar que hay amiloides presentes en un órgano es solo el comienzo del proceso. A continuación, se debe determinar qué tipo de amiloides está causando la enfermedad para poder planificar un tratamiento individualizado adecuado. En todos los casos, identificar el tipo de amiloide debe basarse en la evaluación de los depósitos anormales de proteína en los tejidos afectados. Se recomienda realizar estas

pruebas adicionales en la muestra de tejido en un centro especializado en amiloidosis (consulte la sección 6) que cuente con herramientas de diagnóstico avanzadas. También se debe considerar la consulta con expertos en dicho centro si, después de realizar pruebas locales extensas, sigue existiendo la sospecha de un diagnóstico de amiloidosis, pero no se ha establecido.

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

Si estos análisis son negativos, se deben investigar otras formas de la enfermedad, incluyendo los tipos ATTR. Pueden realizarse pruebas genéticas y moleculares en muestras de sangre para determinar si el paciente tiene alguno de los tipos hereditarios de amiloides (p. ej.: TTR, fibrinógeno, lisocima, apolipoproteínas AI y AII, y gelsolina). Si alguien tiene una de estas mutaciones, cada uno de sus hijos tendrá el 50 % de probabilidades de heredarla. Debe enfatizarse que la presencia de una mutación genética no garantiza que una persona desarrolle amiloidosis. Además, es posible, aunque es raro, desarrollar tipos no hereditarios de amiloidosis (como AL o AA), incluso cuando usted es portador de una mutación o variante genética asociada con la amiloidosis hereditaria, o

incluso desarrollar dos tipos de amiloidosis al mismo tiempo. El complicado trabajo de detección necesario para clasificar estos tipos de casos a menudo requiere la experiencia clínica y las pruebas diagnósticas avanzadas solo disponibles en los principales centros especializados en amiloidosis.

Es comprensible que algunas personas sean reacias a someterse a pruebas de detección de una enfermedad genética. En los Estados Unidos, la Ley de No Discriminación por Información Genética (Genetic Information Nondiscrimination Act, GINA) determina que los pacientes que tienen una predisposición hereditaria a ciertas enfermedades, como la amiloidosis, no pueden ser discriminados en cuanto a empleos o seguros de salud. Se recomienda a los pacientes que consulten a un asesor genético autorizado antes de realizarse la prueba.

Cabe destacar que, a veces, el resto de 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 con diálisis renal a largo plazo, la principal consideración sería la amiloidosis AA o $A\beta_2M$, respectivamente. Los accidentes cerebrovasculares recurrentes o la demencia progresiva, junto con indicios de pequeñas hemorragias cerebrales recurrentes en una RM, sugieren una angiopatía amiloide cerebral (Cerebral Amyloid Angiopathy, CAA). En una persona de más de 50 años de edad que presente insuficiencia cardíaca congestiva con un aumento del grosor de la pared en el ecocardiograma en ausencia de hipertensión, una consideración principal sería la amiloidosis ATTR de tipo salvaje (ATTRwt).

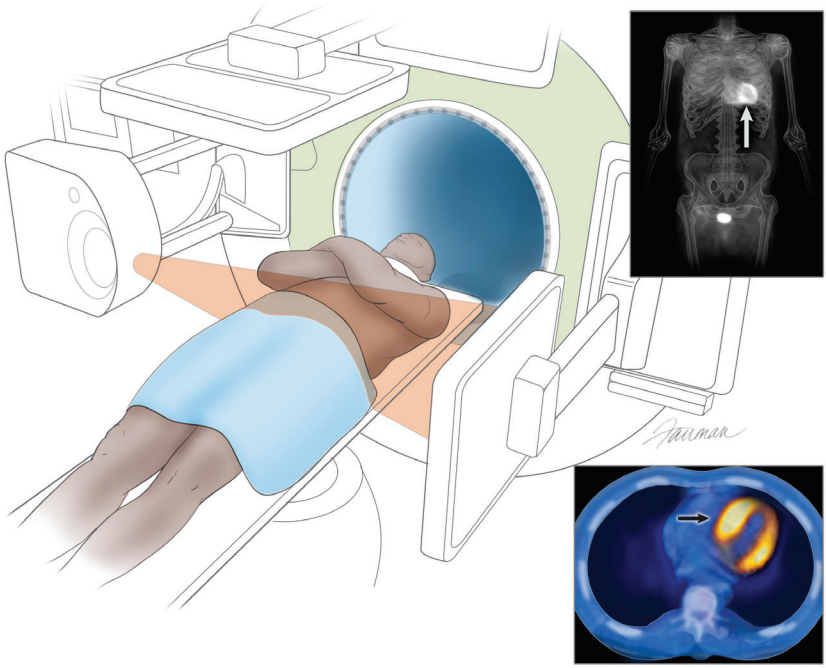
Mientras tanto, los recientes avances en el campo de la proteómica prometen revolucionar el diagnóstico preciso de amiloidosis. La proteómica implica el estudio del conjunto completo de proteínas en un organismo o entorno. A diferencia de las técnicas de inmunoquímica estándar, que en muchos casos no diagnostican con exactitud qué proteína precursora

es responsable de los depósitos de amiloide, la proteómica puede identificar la proteína específica en los depósitos de amiloide con o sin mutaciones genéticas. La microdisección con láser seguida de la espectrometría de masas (laser microdissection, mass spectrometry, LDM-MS) es la principal técnica en la tipificación de amiloidosis. Para realizar la prueba, se disecan muestras positivas con tinción con rojo Congo y se dividen en componentes más pequeños de moléculas proteínicas (llamadas péptidos). Los péptidos luego se analizan mediante un proceso conocido como "espectrometría de masas en tándem con electroaspersión de cromatografía de líquidos", también denominado espectrometría de masas o LMD-MS, para abreviar. Los estudios han demostrado que la LMD-MS tiene la capacidad de identificar las proteínas amiloides más conocidas con prácticamente el 100 % de precisión, además de la habilidad de caracterizar nuevas. Ciertas formas de amiloidosis que históricamente no se han diagnosticado lo suficiente, como la variante Val122Ile de la TTR, que causa amiloidosis cardíaca en personas afroamericanas, y la proteína ALECT2 de tipo salvaje, que causa enfermedad renal en pacientes de ascendencia mexicana, se identifican fácilmente mediante LMD-MS.

Como se mencionó anteriormente, existe una circunstancia en la que se puede diagnosticar amiloidosis cardíaca sin biopsia. Si se sospecha de amiloidosis cardíaca ATTR, se puede realizar un diagnóstico mediante una exploración de medicina nuclear, Tc-99m PYP (exploración con pirofosfato) en los Estados Unidos, y DPD/HMDP en Europa. Si se observa una captación anormal del trazador en el corazón junto con hallazgos típicos en la ecocardiografía o en la RM cardíaca, y los análisis de sangre y orina para detectar la AL son negativos, se puede confirmar el diagnóstico de ATTR. Cabe señalar que otros tipos de amiloidosis, como la AL o la relacionada con la apolipoproteína, pueden dar lugar, en ocasiones, a un resultado positivo en una gammagrafía (estudio de medicina nuclear); lo mismo puede ocurrir debido a otros factores técnicos,

como la presencia de trazador en el compartimento sanguíneo (blood pool). El diagnóstico de amiloidosis basado únicamente en imágenes cardíacas requiere una experiencia considerable y debe implicar a cardiólogos y/o especialistas en medicina nuclear con experiencia en la evaluación de la amiloidosis.

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 avanzadas.



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

5. TRATAMIENTOS

Algunos médicos solían asumir que no había nada que pudiera hacerse por un paciente con amiloidosis. Esto simplemente no es cierto, especialmente porque los tratamientos eficaces han sido aprobados por las autoridades sanitarias en muchos países.

Al trabajar con un equipo de médicos, incluso hematólogos, cardiólogos, nefrólogos y neurólogos, entre otros, es importante obtener un diagnóstico preciso y certero de la enfermedad lo antes posible. La selección del tratamiento óptimo depende de conocer el tipo de amiloidosis y los órganos afectados, y también debe tener en cuenta factores como la afección del paciente, la edad y las preferencias personales. Si no se trata a tiempo, los depósitos de amiloides continuarán dañando los tejidos hasta provocar insuficiencia orgánica y, posiblemente, la muerte.

El tratamiento de la amiloidosis debe considerarse como un proceso de dos partes:

(1) Controlar los síntomas para promover el bienestar del paciente, mejorar su calidad de vida y su capacidad funcional, y prolongar su supervivencia.

(2) Reducir o estabilizar la proteína amiloide para evitar la formación continua de depósitos de amiloide.

En algunos casos, si se elimina la producción de la proteína anormal, los depósitos de amiloide existentes pueden reabsorberse y, poco a poco, con el tiempo, la función de los órganos puede recuperarse gradualmente.

Existen tres enfoques generales para interrumpir la formación y el depósito de proteínas amiloides, que varían de acuerdo con el tipo de amiloidosis. La estrategia más frecuente es detener la producción de la proteína precursora que conduce a la enfermedad. Un segundo método utiliza farmacoterapia para estabilizar la estructura normal de la proteína precursora, y de este modo evitar que se pliegue mal y se transforme en un amiloide. Una tercera

estrategia, que se está probando en ensayos clínicos al momento de escribir este artículo, consiste en atacar directamente los depósitos de amiloide, ya sea mediante estrategias inmunológicas en fase de investigación o desestabilizando las fibrillas de amiloide para que el cuerpo las disuelva más fácilmente. Los expertos en amiloidosis pueden ayudar a revisar los mejores tratamientos para cada caso y a evaluar cualquier posible efecto secundario.

Amiloidosis AL

Para la amiloidosis AL (o primaria), una forma de la enfermedad que se diagnostica con frecuencia, es común que se vean afectados varios órganos. Sin tratamiento, el tiempo de supervivencia promedio es de 12 a 18 meses, y de solo aproximadamente 6 meses para los pacientes con función cardíaca gravemente afectada. Cuando se diagnostica a tiempo y con el tratamiento adecuado, muchos pacientes pueden vivir con una buena calidad de vida durante décadas. El objetivo del tratamiento es reducir el número de proteínas anormales de anticuerpos de cadena ligera producidas por las células plasmáticas.

En el pasado, los medicamentos de quimioterapia melfalán (también conocido como Alkeran) o ciclofosfamida (Cytoxan) habían sido la primera opción utilizada, normalmente en combinación con dexametasona, un esteroide que actúa de manera sinérgica con ellos para destruir las células plasmáticas. Estos y otros fármacos se usaron para tratar el mieloma múltiple (un cáncer de las células plasmáticas). Dado que la quimioterapia puede tener efectos secundarios, como náuseas, vómitos, pérdida de cabello, infección y fatiga extrema, a menudo se modificaban las dosis y/o las pautas de administración de los fármacos, o se suspendían en favor de medicamentos y tratamientos más nuevos.

El tratamiento de elección preferido actual, recientemente aprobado por la FDA, es una combinación de daratumumab (Darzalex-Faspro), bortezomib (Velcade), ciclofosfamida (Cytoxan) y dexametasona (Decadron). Daratumumab se dirige a la molécula CD38 de las células plasmáticas. Se están desarrollando anticuerpos más nuevos que actúan sobre las células plasmáticas

de diferentes maneras como tratamiento para el mieloma múltiple y otros cánceres de la sangre, y es probable que, con el tiempo, también se prueben contra la amiloidosis AL. Al final de esta sección hemos incluido un código QR que, al escanearlo, muestra algunas de las terapias que se utilizan en AL al momento de redactar este artículo. Muchos de ellos forman parte de ensayos clínicos y estudios dirigidos a pacientes con amiloidosis AL.

Otra forma en que los anticuerpos podrían utilizarse para tratar la amiloidosis AL es dirigiéndolos directamente contra los depósitos de amiloide de cadena ligera que se han acumulado en el cuerpo (en lugar de contra las células que producen las cadenas ligeras anormales, como lo hace el daratumumab).
Estos "depletores" constituyen un enfoque experimental que actualmente se está estudiando en ensayos clínicos. Al atacar los depósitos de amiloides de esta forma, el sistema inmunitario del paciente potencialmente puede identificarlos, desestabilizarlos y eliminarlos efectivamente.

Las inmunoterapias más recientes incluyen anticuerpos biespecíficos y tratamiento con linfocitos T receptores de antígenos quiméricos (CAR-T). Los anticuerpos biespecíficos son una clase de anticuerpos que pueden dirigirse a dos moléculas diferentes, una de las cuales es CD3, una proteína expresada en los linfocitos T. El otro objetivo es a menudo la proteína expresada en las células plasmáticas, como BCMA, GPRC5D o FCRH5. Actualmente existen múltiples anticuerpos biespecíficos aprobados para el mieloma múltiple que también pueden utilizarse en la amiloidosis AL, como teclistamab (BCMA x CD3), elranatamab (BCMA x CD3), linvoseltamab (BCMA x CD3) y talquetamab (GPRC5D x CD3). La terapia CAR-T es un tipo de tratamiento relativamente nuevo en el que se recogen linfocitos T de los pacientes y luego se modifican genéticamente para que expresen un nuevo receptor capaz de identificar moléculas como el BCMA en las células plasmáticas. Actualmente se han aprobado dos terapias CAR-T dirigidas al BCMA en el mieloma múltiple, ide-cel y cilta-cel, y se han utilizado en la amiloidosis AL. Hay ensayos clínicos en curso que prueban anticuerpos biespecíficos y terapias CAR-T en la amiloidosis AL. En pacientes cuidadosamente seleccionados, se ha demostrado que una dosis muy alta de quimioterapia (melfalán

intravenoso) en combinación con trasplante de células madre es eficaz. Las células madre se encuentran en la médula ósea y son las células que se convierten en diversos tipos de células sanguíneas normales, entre ellas los glóbulos rojos y los glóbulos blancos. Una vez que las células plasmáticas anormales se destruyen utilizando dosis altas de quimioterapia, la médula ósea se repone con células madre nuevas que se han extraído previamente del propio cuerpo del paciente (esto se denomina “trasplante autólogo”; el otro tipo de trasplante de células madre, un “trasplante alogénico”, que utiliza células de un donante, no se utiliza para tratar la amiloidosis AL). La quimioterapia seguida de trasplante de células madre a menudo logra una excelente respuesta, con una mejora o estabilización significativa de la función de los órganos. No obstante, no todos los pacientes pueden tolerar este régimen intensivo, especialmente aquellos con problemas cardíacos avanzados o una disfunción autonómica significativa.

Se puede descargar una tabla de tratamientos (aprobados y en investigación) utilizados actualmente y/o en ensayos clínicos escaneando el siguiente código QR:

Amiloidosis AA

La amiloidosis AA (o secundaria) es menos frecuente en los países desarrollados ahora que se han encontrado tratamientos para las numerosas afecciones inflamatorias que pueden desencadenar esta enfermedad (p. ej., artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y fiebre mediterránea familiar). En la amiloidosis AA, el depósito de amiloide suele ser muy gradual. La tasa de supervivencia es a menudo mayor a 10 años, especialmente con tratamiento para la enfermedad renal. En algunos casos, como con infecciones no tratadas como la osteomielitis o la tuberculosis, los depósitos de amiloide pueden acumularse más rápidamente. En todos los casos, la terapia se

basa en tratar la afección inflamatoria o infecciosa subyacente. Esto ralentiza o detiene la acumulación progresiva de amiloide al reducir la proteína precursora circulante, el amiloide A sérico. Para aquellos pacientes con insuficiencia renal, la diálisis y el trasplante renal son posibles tratamientos. Es importante destacar que, con el trasplante de riñón, si no se aborda la proteína anómala que causó la lesión original del riñón, es posible que, con el tiempo, aparezca amiloide en el riñón trasplantado. Esto se aplica a todos los tipos de amiloidosis, no solo amiloidosis AA.

ATTRv (amiloidosis hereditaria)

En la amiloidosis ATTRv, el corazón y el sistema nervioso son los más comúnmente afectados. Cuando la afectación es principalmente cardíaca, se conoce como ATTR-CM, y cuando la afectación es principalmente neurológica, se conoce como ATTR-PN. Sin intervención, dependiendo de la mutación específica, la tasa de supervivencia oscila entre los 5 y los 15 años desde la aparición de los síntomas de la enfermedad.

Durante muchos años, puesto que la mayor parte de la proteína transtiretina se produce en el hígado, el tratamiento definitivo fue el trasplante de hígado usando un hígado de cadáver o una sección de un hígado de donante vivo sano. 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 el surgimiento de tratamientos terapéuticos aprobados disponibles y nuevos fármacos en desarrollo, el trasplante de hígado ya no es un tratamiento frecuente en los Estados Unidos y muchos otros países.

Estos nuevos tratamientos se centran en dos métodos generales para evitar que se formen depósitos de amiloide de la proteína TTR mal plegada. Una clase de fármacos actúa reduciendo la cantidad de TTR producida por el hígado (silenciadores génicos) y la otra actúa impidiendo que la TTR se pliegue mal y se convierta en fibrillas amiloides (estabilizadores).
Los datos muestran que al reducir la proteína anormal disponible para convertirse en amiloide, la función de los órganos puede mejorar. Dos de los silenciadores génicos aprobados actualmente

por la FDA para el tratamiento son vutrisirán (Amvuttra) y eplontersén (Wainua). Cuando estos fármacos se unen al ARNm de TTR objetivo que se utiliza como plantilla para producir proteína TTR, la célula degrada y recicla el ARNm, lo que impide que se utilice para la producción de proteína TTR. En pocas palabras, "si no hay ARNm de TTR, no hay proteína TTR; y si no hay proteína TTR, no se forma amiloide TTR". Aunque el objetivo es detener la progresión de la enfermedad con estos fármacos, algunos pacientes también han notificado mejoría con sus síntomas.

El primer estabilizador aprobado por la FDA para pacientes con ATTR es tafamidis (Vyndamax). Este fármaco evita que la TTR mutante se pliegue mal y se convierta en amiloide. El segundo estabilizador en obtener la aprobación de la FDA fue el acoramidis (Attruby), mientras que otro estabilizador que podría utilizarse de forma extraoficial es el diflunisal (Dolobid). Estos fármacos orales son moléculas pequeñas que se unen a las proteínas precursoras y estabilizan su estructura para que no formen fibrillas amiloides que se acumulen en el cuerpo.

Al igual que en la amiloidosis AL, se están estudiando diversos tratamientos con anticuerpos que pueden actuar directamente sobre los depósitos de amiloide que se han acumulado en el organismo. A menudo denominados depletores, actualmente se encuentran en fase de ensayos clínicos. Al atacar los depósitos de amiloides de esta forma, el sistema inmunitario del paciente potencialmente puede identificarlos, desestabilizarlos y eliminarlos efectivamente.

ATTRwt (amiloidosis de tipo salvaje)

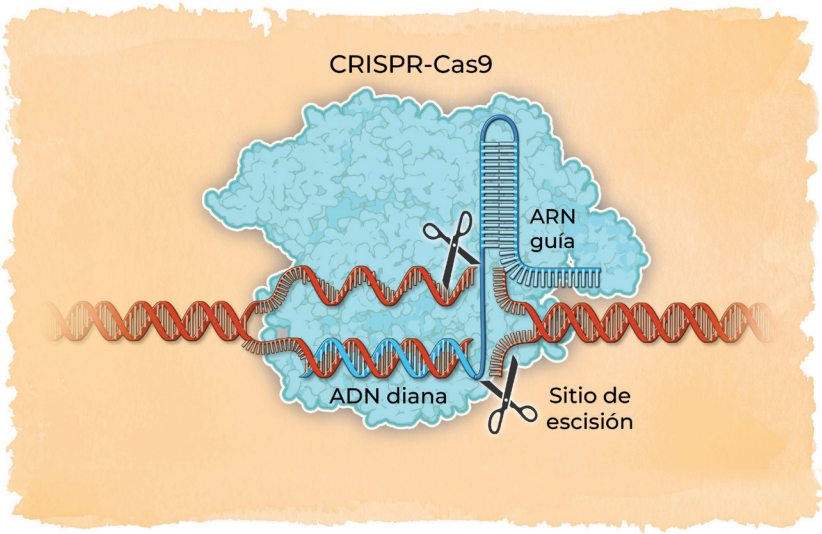
(anteriormente "amiloidosis sistémica senil o relacionada con la edad")

En la amiloidosis por transtiretina (ATTRwt) de tipo salvaje, que a menudo se denomina ATTR-CM, el corazón se ve más afectado. El pronóstico suele depender del grado de afectación cardíaca que presente el paciente al momento del diagnóstico.

Los tratamientos aprobados actualmente por la FDA en Estados Unidos son los dos estabilizadores tafamidis (Vyndamax), acorami-

dis (Attruby) y el silenciador vutrisirán (Amvuttra). Estos tratamientos se analizaron con más detalle en la sección anterior de ATTRv. En algunos de los casos más graves, cuando el paciente cumple criterios estrictos, se puede considerar el trasplante de corazón.

Otro ensayo clínico tanto para ATTRv como para ATTRwt es el de CRISPR. Dado que algunas formas de amiloidosis son el resultado de una mutación en un gen contenido en el ADN de una persona, uno podría preguntarse si existe alguna forma de actuar directamente sobre el gen o modificarlo para solucionar el problema. Teóricamente, esto podría tener ventajas sobre algunos de los enfoques de tratamiento comentados anteriormente. Aunque los "silenciadores génicos" detienen en gran medida la producción de proteína TTR al degradar el ARNm de la TTR, no hacen nada para reducir la velocidad a la que se produce el ARNm de la TTR a partir de la plantilla del gen de ADN de la TTR en primer lugar. Por este motivo, estos medicamentos (y otros como los estabilizadores, que actúan sobre la propia proteína) deben utilizarse de forma continua para ser eficaces. Sin embargo, si el ADN en sí mismo se modificara de manera permanente para que ya no se pudiera producir en absoluto el ARNm de un gen en particular, no habría necesidad



La edición genética para la amiloidosis ATTR se encuentra actualmente en ensayos clínicos

de actuar continuamente sobre el ARNm o la proteína TTR que se producen a continuación. Gracias a un reciente avance científico llamado CRISPR, esto podría ser posible muy pronto. CRISPR se puede utilizar para editar genes con precisión y es un avance tan importante sobre las técnicas de edición genética más antiguas que los inventores de CRISPR ganaron el Premio Nobel de Química en 2020. Actualmente se están llevando a cabo investigaciones sobre el uso de CRISPR como tratamiento para la amiloidosis. Aunque las ventajas parecen obvias, debe haber más estudios para investigar cualquier efecto a largo plazo que pudiera causar acontecimientos adversos graves.

Se puede descargar una tabla de tratamientos (aprobados y en investigación) utilizados actualmente escaneando el siguiente código QR:

Amiloidosis $A\beta_2M$

En la amiloidosis $A\beta_2M$ (o relacionada con diálisis), el trasplante de riñón se considera la mejor opción terapéutica para controlar los síntomas. Las membranas de diálisis con bajos niveles de cobre pueden evitar o demorar el inicio de la enfermedad.

Amiloidosis localizada

Para los depósitos de amiloides que se dan en áreas aisladas, como la vejiga o las vías respiratorias, existen varios enfoques para retrasar la evolución de la enfermedad. Una vez descartada una enfermedad sistémica, se pueden considerar la extracción quirúrgica, la radiación y los tratamientos con láser. En muchos de los casos más leves, en los que la calidad de vida no se ve afectada, se puede recomendar el tratamiento de los síntomas o no aplicar ningún tratamiento, junto con controles frecuentes. Al igual que con todas las formas de amiloidosis, se recomienda a los pacientes realizarse chequeos periódicos para supervisar 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 (Cerebral Amyloid Angiopathy, CAA), que afecta al cerebro, el enfoque típico es garantizar que la presión arterial alta, también conocida como hipertensión, esté bien tratada y que cualquier medicamento que reduzca la coagulación de la sangre, como anticoagulantes o aspirina, se revise cuidadosamente para comprobar si sus beneficios superan los riesgos hemorrágicos. También hay tratamientos que pueden ayudar a reducir los síntomas de la CAA, como los medicamentos que ayudan a mejorar la memoria o que tratan los episodios neurológicos temporales que se producen en algunos pacientes con CAA. Aún no se ha demostrado que los medicamentos ralenticen la progresión de la CAA.

Cómo tratar los síntomas de 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 las actividades normales y cotidianas si uno es capaz de hacerlo. Sin embargo, si se producen cansancio o falta de aire, podría ser necesario descansar. Los pacientes no deben esforzarse más de lo recomendado por su médico.

Para tratar los síntomas relacionados con el amiloide que afectan a los riñones y al corazón, es posible que los pacientes deban tomar fármacos diuréticos para aumentar la producción de orina, según se los indique su médico; limitar la cantidad de sal en sus dietas; o usar medias elásticas y elevar las piernas para disminuir la hinchazón. A veces, los pacientes que anteriormente presentaban hipertensión arterial ya no necesitan antihipertensivos, ya que la tensión arterial puede bajar por una serie de razones. Los pacientes que experimentan presiones arteriales muy bajas pueden necesitar medicamentos para aumentar su presión arterial y evitar mareos. Para el tubo digestivo, ciertos alimentos o medicamentos pueden ayudar con la diarrea y el estreñimiento. En ocasiones, los cambios en la dieta pueden ayudar a aliviar los síntomas o a mantener el peso corporal.

Aunque los síntomas que se derivan del daño de los nervios (neuropatía) pueden mejorar con un tratamiento eficaz contra la amiloidosis, los nervios pueden tardar entre 12 y 24 meses o más en recuperarse. Mientras se espera a ver si se produce esta mejoría, se pueden usar medicamentos para aliviar el dolor. Pueden tomarse por vía oral o aplicarse en la piel. Para las molestias, el hormigueo o el ardor, el uso de un masajeador de pies con agua tibia durante 15 minutos antes de acostarse puede ayudar a dormir. El agua tibia y las vibraciones estimulan los nervios que no transmiten dolor y bloquean los nervios que sí lo transmiten. A menudo es útil contar con especialistas (cardiólogos o nefrólogos) que estén familiarizados con la amiloidosis para ayudar a controlar los síntomas. Otros servicios útiles incluyen fisioterapia o terapia ocupacional para mantener o recuperar la fuerza y la funcionalidad mientras se recibe tratamiento. Los terapeutas especializados en el tratamiento del linfedema, que se ocupan de la acumulación de líquido en las piernas u otros tejidos, también pueden ser de gran ayuda. El trasplante de órganos también se considera una opción en casos más graves.

Participación en investigaciones clínicas

Los estudios clínicos son estudios de investigación que ponen a prueba nuevas maneras de diagnosticar y tratar enfermedades. Dichas investigaciones son esenciales para mejorar nuestro entendimiento de la amiloidosis y desarrollar terapias más efectivas. Los tratamientos disponibles en la actualidad fueron desarrollados y refinados a través de estas investigaciones clínicas continuas. Ahora los pacientes pueden lograr la remisión duradera y a largo plazo de su enfermedad junto con una mejora importante de los principales sistemas orgánicos.

Para los pacientes que califican, hay una oportunidad de participar en ensayos clínicos. Los nuevos tratamientos se prueban en ensayos clínicos para determinar si son tan eficaces como los tratamientos estándar existentes o si los superan. 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 a miembros del clero u otras personas legas). Están ahí para garantizar la seguridad de los participantes en ensayos clínicos.

La participación en los ensayos clínicos es totalmente voluntaria y los pacientes que participan firman un formulario de consentimiento informado. También está permitido retirarse del ensayo en cualquier momento. En muchos casos, el costo del tratamiento puede estar cubierto como parte del estudio.

Participar en una investigación clínica puede permitir a los pacientes beneficiarse de nuevos tratamientos experimentales antes de que se encuentren disponibles al público en general. A largo plazo, esto permitirá la creación de mejores medicamentos y terapias para todos. Para conocer qué ensayos clínicos están reclutando pacientes en la actualidad, puede consultar los centros de amiloidosis o visitar ClinicalTrials.gov. Además, los pacientes pueden buscar en PubMed.gov artículos científicos revisados por expertos sobre investigaciones que ya se han completado.



El diagnóstico temprano y preciso, junto con un plan de tratamiento individualizado, son claves para lograr resultados positivos para los pacientes y sus familias. Gracias a la amplia comunidad de respaldo de proveedores médicos y colegas, usted no está solo.

6. CENTROS IMPORTANTES DE AMILOIDOSIS

Somos conscientes de que hay varias razones por las que algunos pacientes no pueden abandonar el estado en el que residen para recibir tratamiento o para recibir segundas opiniones. Existen muchos médicos calificados que pueden ayudar con el diagnóstico y el tratamiento de la amiloidosis. Como paciente, usted no está solo. En los Estados Unidos, comuníquese con Amyloidosis Support Groups para recibir ayuda y asesoramiento. Envíe un correo electrónico a Info@AmyloidosisSupport.org.

La Sociedad Internacional de Amiloidosis tiene disponible un directorio de centros especializados en amiloidosis. Su sitio web es https://www.isaamyloidosis.org/. Si su centro se especializa en amiloidosis, pero no figura en el directorio de la ISA, o si tiene alguna pregunta, póngase en contacto con info@isaamyloidosis.org.

Si es un paciente o cuidador y no puede encontrar un centro cerca de usted, envíe un correo electrónico a info@AmyloidosisSupport.org para obtener más información.

El Amyloidosis Research Consortium nos ha proporcionado la siguiente herramienta para encontrar centros de tratamiento y ensayos clínicos para los que los pacientes podrían ser elegibles. Escanee el código QR para obtener más información. https://directory.isaamyloidosis.org/provider-directory-list/

7. RECURSOS EN LÍNEA

Para obtener más información, incluso sobre las reuniones de apoyo presenciales y virtuales, visite:

Amyloidosis Support Groups

AmyloidosisSupport.org

Otros recursos útiles incluyen:

- Amyloidosis Alliance
  amyloidosisalliance.org
- Amyloidosis Army
  amyloidosisarmy.org
- Amyloidosis Foundation
  amyloidosis.org
- Amyloidosis Research Consortium
  arci.org
- Amyloidosis Speakers Bureau
  mm713.org//asb/
- Amyloidosis Support Groups
  amyloidosissupport.org
- Amyloid Support Group UK
  amyloidosisuk.org
- Canadian Amyloidosis Support Network Facebook Group
  facebook.com/groups/194563300561853
- National Organization for Rare Disorders
  rarediseases.org

Este recurso ha sido posible gracias a una generosa donación de

The Chip Miller Amyloidosis Foundation



chipmiller.org

y de las siguientes empresas de diagnóstico y tratamiento:





















El contenido de esta publicación no ha sido influido por nuestros promotores.

AMYLOIDOSIS SUPPORT GROUPS

amyloidosissupport.org

amyloidaware.com