

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Características clínicas y epidemiológicas de la amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca. 2005-2021

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Médico.

Modalidad: Proyecto de investigación.

Autores:

Frank Eliécer Vélez Zambrano

Frangibel Geovanna Rodríguez Dávila

Director:

Marx Italo Bravo Muñoz

ORCID:  0000-0002-7367-0502

Cuenca, Ecuador

2023-04-20

Resumen

Antecedentes: La amiloidosis sistémica y sus tipos, al tener una presentación clínica diversa se convierte en un gran reto para el médico clínico, por ello, es importante describir información sobre las manifestaciones clínicas y datos epidemiológicos de nuestra realidad.

Objetivo: Describir las características clínicas y epidemiológicas de la amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca 2005-2021.

Metodología: Se realizó una investigación cuantitativa de tipo descriptiva; el universo fue de 10 pacientes que fueron diagnosticados de amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca en el período 2005-2021; los datos fueron obtenidos de las historias clínicas y fueron analizados mediante tablas de frecuencia con el programa de cálculo estadístico Microsoft Excel 2021 y el paquete estadístico Epi Info 7.

Resultados: El órgano más afectado de la población estudiada fue el riñón, el 90 % de los pacientes tuvo características clínicas órgano-específicas y como base una patología oncológica. El 60 % recibió quimioterapia como manejo terapéutico, el 50 % no tuvo una sobrevida mayor al año de enfermedad, el 70 % tuvo recaída y falleció.

Conclusiones: El riñón fue el órgano más afectado, la mayoría mostró características órgano-específicas y tuvo como antecedente una patología oncológica. La quimioterapia fue el principal tratamiento instaurado, la mitad de la población estudiada no alcanzó el año de sobrevida, todos aquellos pacientes que recayeron, murieron.

Palabras clave: amiloidosis sistémica, manifestaciones clínicas, realidad, frecuencia, importancia

Abstract

Background: Systemic amyloidosis and its types have a diverse clinical presentation which becomes a great challenge for the clinician, therefore, it is important to describe information on the clinical manifestations and epidemiological data of our reality.

Objective: To describe the clinical and epidemiological characteristics of systemic amyloidosis at the SOLCA Cancer Institute, Cuenca 2005-2021.

Methodology: A descriptive quantitative research was carried out; the universe consisted of 10 patients diagnosed with systemic amyloidosis at the SOLCA Cancer Institute in Cuenca, during the period 2005-2021; the data were obtained from clinical records and were analyzed by means of frequency, tables with the statistical calculation program Microsoft Excel 2021, and the statistical package Epi Info 7.

Results: The most affected organ in the population studied was the kidney; 90 % of the patients had organ-specific clinical characteristics and an oncologic pathology as the basis. The 60 % received chemotherapy as therapeutic management, 50 % did not have a survival greater than one year of disease, 70 % relapsed and died.

Conclusions: The kidney was the most affected organ, most showed organ-specific characteristics and had a history of oncologic pathology. Chemotherapy was the main treatment, half of the studied population did not reach one year of survival, all patients who relapsed, died.

Key words: systemic amyloidosis, clinical manifestations, reality, frequency, importance.

Índice de contenido

Resumen	2
Abstract	3
Agradecimiento	7
Dedicatoria	9
Capítulo I	11
1.1 Introducción.....	11
1.2 Planteamiento del problema.....	11
1.3 Justificación.....	12
Capítulo II	14
2. Fundamento teórico	14
Capítulo III	22
3.1 Objetivo General	22
3.2 Objetivos Específicos	22
Capítulo IV	22
4.1 Tipo de estudio	22
4.2 Área de estudio	22
4.3 Universo y Muestra	22
4.4 Criterios de inclusión y exclusión	22
4.5 Variables	23
4.6 Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos.....	23
4.7 Tabulación y análisis	23
4.8 Aspectos éticos.....	23
Capítulo V	24
5. Resultados	24
Capítulo VI	28
6. Discusión.....	28
Capítulo VII	30
7.1 Conclusiones.....	30
7.2 Recomendaciones	30
Referencias bibliográficas	31
Anexos	36
Anexo A. Operacionalización de las variables	36
Anexo B. Ficha de recolección de datos	38

Anexo C. Carta de interés.....	39
Anexo D. Curva de supervivencia (Kaplan-Meier)	40

Índice de tablas

Tabla #1	24
Tabla #2	25
Tabla #3	25
Tabla #4	26
Tabla #5	26
Tabla #6	27

Agradecimiento

Agradezco a la vida por ser grata conmigo, pues me ha permitido vivir y realizar un anhelo personal y familiar; a mis padres y hermanos, pues han sido cimientos fundamentales para mi desarrollo personal y profesional, sus consejos y acompañamiento continuo, aunque desde la distancia siempre fue aquello que me motivó a continuar y no desfallecer en momentos de penumbra.

A mi compañera y amiga de carrera, tesis, pensionado e internado, Frangibel Rodríguez, gracias por el apoyo, pues fue de gran importancia para realizar este trabajo de investigación.

A mi tutor, Dr. Marx Bravo por su apoyo y dedicación a este trabajo, su guía fue fundamental en cada paso de este proceso investigativo.

A mi docente de rotación del Ciclo Comunitario, Dr. Ulises Freire, por su apoyo desmedido y ser mi mentor en el transcurso de este proyecto.

Frank Eliécer Vélez Zambrano

Agradecimiento

El presente trabajo investigativo lo dedico principalmente a Dios, por ser el inspirador y darme fuerzas para continuar en este proceso de obtener uno de los anhelos más deseados.

A mi madre y mi tía por su amor, trabajo y sacrificio en todos estos años, gracias a ustedes he logrado llegar hasta aquí y convertirme en lo que soy.

A mi compañero y amigo de tesis, Frank Vélez, por su cariño y apoyo incondicional, durante todo este proceso, por estar conmigo en todo momento.

A la Universidad de Cuenca por ser la sede de todo el conocimiento adquirido en estos años.

Frangibel Geovanna Rodríguez Dávila

Dedicatoria

El fruto de este trabajo se lo dedico a aquellas personas que me han apoyado y confiado siempre en mí, pero especialmente a mis padres, Zayda y Francisco, pues, han sido la razón de mi ser, de mi profesión, me siento enormemente orgulloso de ser parte de ustedes, de ser su hijo.

No terminaré esta dedicatoria, sin antes también dedicarla a un ser humano que fue guía para mis pasos y que no dejó de serlo hasta dejar de existir con su presencia, a mi abuelo Elí, hombre que me enseñó a luchar por mis objetivos, hoy ya no está, sin embargo, desde aquel lugar en donde se encuentre, estoy seguro que estará con el alma regocijante de verme cumplir mi gran anhelo de vida, a él, al hombre fuerte, al ángel de una familia dolida por su repentina partida, a él también se lo dedico.

Frank Eliécer Vélez Zambrano

Dedicatoria

A todos aquellos que han sido una parte integral de mi camino académico y personal.

A mi madre, mi heroína de capa larga, quien con su fortaleza, sabiduría y amor incondicional me ha guiado en cada paso de mi vida. Gracias por ser mi luz en momentos oscuros y por creer en mí siempre. Este logro es un triunfo de las dos, eres mi roca y mi ejemplo a seguir.

A mi tía por su amor incondicional y por creer en mí desde el primer día. Por sus sacrificios y su apoyo constante que han sido la clave de mi éxito.

Frangibel Geovanna Rodríguez Dávila

Capítulo I

1.1 Introducción

Las amiloidosis comprenden un grupo heterogéneo de patologías que tienen como factor común el depósito anómalo de proteínas propias con un plegamiento anormal en los distintos órganos y sistemas del cuerpo humano, pudiendo ser estos el corazón, los riñones, el hígado, el sistema nervioso, entre otros, afectando su fisiología y consecuentemente, conllevando a manifestaciones clínicas (1).

Hay una gran variedad de proteínas que pueden generar esta patología. Sin embargo, cuatro son las formas clínicas más frecuentes, la amiloidosis primaria (AL), la amiloidosis secundaria (AA), la amiloidosis causada por transtiretina y la amiloidosis B2 microglobulina; todas con presentaciones clínicas diversas y muy poco específicas, por lo que se torna dificultoso el diagnóstico de esta entidad clínica (2).

La epidemiología de esta afección es compleja de precisar, pues son pocos los datos que se encuentran en torno a ésta, de hecho, ciertas cifras son generadas por revisiones de estudios postmortem, sobre todo en Latinoamérica. Por ello, ante la alta sospecha de amiloidosis es menester un enfoque clínico riguroso y sistemático para establecer su tipo concreto y a corolario un diagnóstico preciso. Sin embargo, es un proceso que amerita experticia del clínico frente a los pacientes con sospecha de esta patología para generar una atención multidisciplinaria y oportuna (3).

El tratamiento mantiene una evolución constante, pues es una patología que no tiene un tratamiento específico, ya que tiene presentaciones clínicas y afecciones diferentes de acuerdo al tipo que se padezca. El rol terapéutico va desde un tratamiento sintomático hasta intervenciones específicas por parte de las especialidades correspondientes, procurando garantizar un mejor estilo de vida y pronóstico a los pacientes (4).

1.2 Planteamiento del problema

La amiloidosis es una patología desencadenada por el depósito de proteínas insolubles con una estructura fibrilar compuesta de subunidades de bajo peso molecular, la mayoría de estas proteínas se encuentran entre 5 y 25 Kd, siendo condicionado por alteraciones en el plegamiento de las mismas (5). Son muchas las proteínas que la pueden ocasionar, sin embargo, las formas más frecuentes son la AL o por cadenas ligeras y la AA, seguidas a mucha distancia por otras variantes hereditarias (por transtiretina, apolipoproteína, etc.) (6). La epidemiología se describe de forma incompleta debido a su rara prevalencia y su amplio

espectro de causas y manifestaciones. En América Latina un estudio informó que las cifras de incidencia en Buenos Aires eran de 6,13 por 1 000 000 de habitantes al año (IC 95 %: 2,57-9,7) para amiloidosis primaria y 1,21 por 1 000 000 de habitantes al año (IC 95 %: 0,56 a 2,99) para amiloidosis secundaria. Otro estudio realizado en Inglaterra sugiere que la incidencia de amiloidosis sistémica supera los 0,8 por 100 000 habitantes y alcanzó su punto máximo a los 60-79 años de edad (7).

Las causas principalmente descritas de AA son enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones crónicas (tuberculosis, fístulas, osteomielitis, etc.), enfermedades autoinflamatorias hereditarias como la fiebre mediterránea familiar, neoplasias y artritis reumatoide (AR); en el caso de esta última, un estudio realizado entre 2017 y 2019 en el Hospital General Naval de Guayaquil reveló que el 1,22 % de los pacientes, desarrolló amiloidosis (8). En algunos casos la causa puede no ser aparente, aun habiendo estudiado al paciente exhaustivamente, dando lugar a amiloidosis AA de origen idiopático, o bien, la causa puede manifestarse después que la amiloidosis se hizo evidente clínicamente (9). En el caso de los adultos mayores, la AL se presenta como una patología infrecuente, no obstante, en presencia de proteinuria y/o fracaso renal se considerará como diagnóstico diferencial, indicándose una biopsia como estudio complementario; generalmente en edades avanzadas se presenta con clínica poco favorable, la disminución del filtrado glomerular se manifiesta alrededor del 45 % de los casos, cuya progresión a la injuria renal crónica se da en aproximadamente un 20 % (10).

La investigación se realizó con base en los datos del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca sobre las personas con diagnóstico de amiloidosis en el período 2005-2021.

Considerando que las manifestaciones clínicas de esta patología son muy poco específicas y que no existen datos epidemiológicos actualizados en nuestro medio se planteó, ¿cuáles son las características clínicas más frecuentes y la realidad de los datos epidemiológicos en los pacientes diagnosticados de amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca?

1.3 Justificación

La amiloidosis sistémica es una enfermedad crónica infrecuente, su clínica se basa según el lugar de depósitos y de la proteína precursora que está involucrada; la sospecha clínica es la principal herramienta diagnóstica, generalmente su pronóstico es sombrío (11). La terapéutica está en continuo avance gracias al aporte de la investigación médica, no obstante, aún no se logra describir un régimen terapéutico eficiente para los pacientes afectados (12).

Actualmente, con los cambios tecnológicos y las ciencias básicas en medicina se ha comprendido de mejor manera su fisiopatología, diagnóstico y manejo terapéutico; estos logros conllevan a que en la práctica clínica haya un abordaje oportuno y la calidad de vida de los pacientes sea más favorable, sin embargo, aún queda mucho por estudiar (13). De ahí, el gran reto del trabajo investigativo de las ciencias médicas para ir estableciendo pautas más específicas en torno a la amiloidosis (14).

Por ello, es imprescindible conocer la realidad de esta enfermedad en nuestro medio, considerando que el gran reto de su diagnóstico se basa en la sagacidad del clínico a la hora de abordar al paciente, es así que, en el presente estudio se determinaron los datos clínico-epidemiológicos de la amiloidosis sistémica, de tal manera que, sirvan como sustento para la comprensión y manejo clínico-diagnóstico-terapéutico de esta patología, que en efecto, favorecerá al bienestar integral de los pacientes que la padecen.

Capítulo II

2. Fundamento teórico

Definición

La amiloidosis sistémica es un trastorno poco frecuente del mal plegamiento y depósito de proteínas que conduce a una insuficiencia orgánica progresiva. Hay más de 15 tipos de amiloidosis sistémica, cada uno causado por una proteína precursora diferente que promueve la formación de amiloide y el depósito de tejido. La amiloidosis puede ser adquirida o hereditaria y puede afectar varios órganos, incluidos el corazón, los riñones, el hígado, los nervios, el tracto gastrointestinal, los pulmones, los músculos, la piel y los tejidos blandos. Los síntomas suelen ser insidiosos e inespecíficos, lo que provoca un retraso en el diagnóstico. El campo de la amiloidosis ha visto mejoras significativas durante la última década en la precisión diagnóstica, la predicción del pronóstico y el manejo. La tipificación precisa de la proteína precursora es de suma importancia ya que el tipo de la misma, involucra un enfoque de manejo específico (15).

Estructura amiloide

Todos los depósitos de amiloide están compuestos por fibrillas de proteínas que tienen una estructura notablemente similar, con un diámetro de 7 a 13 nm y una estructura central común que consta de cadenas β antiparalelas, menos comúnmente, hebras β paralelas, que forman láminas. Todo depósito amiloide también contiene varios constituyentes menores no fibrilares, incluidos los glicosaminoglicanos (GAG) y el componente P amiloide sérico (SAP). La ultraestructura específica y altamente ordenada de las fibrillas de amiloide explica su propiedad característica de unir el colorante rojo Congo de una manera espacial que produce una birrefringencia verde cuando se observa bajo luz polarizada cruzada. Esta birrefringencia sigue siendo el estándar de oro histológico para confirmar la presencia de amiloide en muestras de tejido. La presencia universal de constituyentes no fibrilares comunes dentro de los depósitos de amiloide es la base para estudios de imagen específicos (gammagrafía SAP) y enfoques terapéuticos novedosos (dirigidos a los GAG asociados a SAP amiloide) (16).

Epidemiología

La amiloidosis es una patología poco frecuente, con una incidencia aproximada de 3 a 5 pacientes por millón al año, más frecuente en hombres, con una edad promedio de presentación de alrededor de los 65 años. Se estima una prevalencia en los Estados Unidos

de 30 a 45 mil pacientes. Esta enfermedad afecta a múltiples órganos, los más frecuentes son el riñón (70 a 80 %), el corazón (50 a 60 %), también afecta al hígado (25 %), el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso y tejidos blandos. En algunos casos (5 % de frecuencia) el corazón puede estar comprometido en forma aislada (2).

Tipos

El depósito de amiloide es localizado, es decir, fibrillas producidas y limitadas a un órgano o sitio del cuerpo, o sistémico, es decir, depósito de fibrillas en varios órganos y tejidos por todo el cuerpo). La clasificación actual de la amiloidosis se basa en la caracterización química de la proteína precursora. La amiloidosis localizada en órganos específicos se puede encontrar en la enfermedad de Alzheimer (β -proteína en las placas) y diabetes mellitus tipo 2 (amilina en los islotes de Langerhans). El papel patógeno del depósito de amiloide en estas enfermedades no está claro.

El amiloide nodular es un hallazgo incidental y puede estar presente en la piel (amiloidosis no solo nodular sino también macular y liquenoide), párpado, conjuntiva, mama, laringe, árbol bronquial, pulmón y tracto genitourinario. En la mayoría de los casos, se pueden detectar cantidades bajas de células plasmáticas clonales en la muestra de biopsia. La amiloidosis cutánea nodular localizada a veces se asocia con la enfermedad de Sjögren. A diferencia de la amiloidosis localizada, la amiloidosis sistémica provoca signos y síntomas graves causados por una enfermedad progresiva en órganos y tejidos. Hay muchos tipos de amiloidosis sistémica, pero 4 tipos se ven con mayor frecuencia (17):

- La amiloidosis primaria es el tipo más común. Es causada por una discrasia de células plasmáticas clonales; a menudo se presenta como enfermedad clonal de grado bajo, a veces mieloma múltiple y rara vez linfoma no Hodgkin o enfermedad de Waldenström. El precursor de este tipo de amiloide es la cadena ligera libre de inmunoglobulina lambda o kappa. Las manifestaciones clínicas son diversas, como miocardiopatía, síndrome nefrótico, insuficiencia renal, hepatomegalia, esplenomegalia, hipotensión ortostática, diarrea, pseudoobstrucción, neuropatía periférica, neuropatía autonómica, artropatía, síndrome del túnel carpiano (STC), hemorragia, disfunción suprarrenal, bocio, problemas pulmonares, pérdida de peso, fatiga, malestar general y glosomegalia.
- El segundo tipo más común es la amiloidosis secundaria. Esta enfermedad es causada por una inflamación prolongada, como artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal, infecciones crónicas (por ejemplo, tuberculosis, osteomielitis,

lepra) y enfermedades autoinflamatorias hereditarias (por ejemplo, fiebre mediterránea familiar). El precursor de este tipo es la proteína amiloide sérica A (SAA) asociada a la apolipoproteína HDL3, un reactivo de fase aguda.

- El tercer tipo más común es la amiloidosis causada por transtiretina (ATTR). La forma familiar de esta enfermedad es causada por muchas mutaciones puntuales heredadas de forma autosómica dominante de la proteína precursora transtiretina (TTR). Transtiretina es un acrónimo de la proteína de transporte de la hormona tiroidea y la proteína de unión al retinol. Se han descrito alrededor de 100 de estas mutaciones TTR, pero la más común es la mutación TTR-Met30. Las manifestaciones clínicas son predominantemente neuropatía periférica y autonómica, pero también se observan con frecuencia miocardiopatía, insuficiencia renal y afectación ocular (opacidades vítreas). A veces, una miocardiopatía grave es la presentación inicial de la enfermedad. También existe una forma adquirida no familiar de amiloidosis ATTR. En esta enfermedad de hombres de edad avanzada (rara vez mujeres). Esta amiloidosis ATTR de tipo salvaje (anteriormente llamada amiloidosis sistémica senil) se caracteriza por una miocardiopatía lentamente progresiva, frecuentemente asociada con el síndrome del túnel carpiano, pero sin otra neuropatía.
- El cuarto tipo es la amiloidosis β 2 microglobulina (AB2M). Esta enfermedad es causada por una enfermedad renal terminal en la que los niveles séricos de β 2-microglobulina persisten durante años, ya que no se elimina de forma eficaz mediante diálisis. La enfermedad se caracteriza por niveles séricos elevados de β 2-microglobulina y modificaciones postraduccionales para depositarse como fibrillas de amiloide en tejidos predominantemente osteoarticulares. El STC y el dolor de hombro se encuentran entre las primeras manifestaciones, seguidos de grandes quistes periarticulares y, a veces, de fracturas patológicas o una espondiloartropatía destructiva.

Otros tipos de amiloidosis sistémica son raros. Sin embargo, en pacientes sin antecedentes familiares de enfermedad amiloide, puede presentarse un tipo hereditario de amiloidosis. En pacientes con enfermedad renal casi exclusiva, se deben considerar otros tipos, como el fibrinógeno, 17 lisozima, 18 apolipoproteína A I, apolipoproteína A II, apolipoproteína A IV y el factor-2 quimiotáctico leucocitario. En pacientes con enfermedad cardíaca o neuropática casi exclusiva, la apolipoproteína tipo A I no debe pasarse por alto. En pacientes con amiloide hepático, la lisozima y la apolipoproteína tipo A I pueden estar presentes. La apolipoproteína A I puede estar presente en la piel y la laringe. La gelsolina se encuentra típicamente en la distrofia corneal en celosía (18).

Patogenia

El amiloide es un material resistente proteolítico amorfo e insoluble derivado de la agregación espontánea de fibrillas compuestas de protofilamentos retorcidos. Los protofilamentos derivan de proteínas mal plegadas, llamadas precursores de amiloide. Además de la proteína fibrilar una serie de otras proteínas también están presentes en todos los tipos de amiloide, incluyendo el componente amiloide P sérico, ApoE, ApoA4 y glicosaminoglicanos. La TTR actúa como un precursor de amiloide por un mecanismo aún desconocido.

La AA es una complicación sistémica rara que puede desarrollarse en cualquier trastorno inflamatorio a largo plazo y se caracteriza por el depósito extracelular de fibrillas derivadas de la proteína sérica amiloide A (SAA), reactante de fase aguda sintetizado en gran parte por hepatocitos bajo la regulación transcripcional de citocinas proinflamatorias, especialmente la interleucina 6, esto puede ser el resultado de infecciones crónicas, enfermedades reumáticas o autoinflamatorias (19).

La β 2M es un componente proteico que forma parte del complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I. Más del 95 % de la β 2M circulante es eliminada mediante el filtrado glomerular y, posteriormente, una parte importante es reabsorbida y degradada en el túbulo proximal; por lo tanto, los niveles de dicha proteína aumentan en el marco de enfermedad renal crónica y hemodiálisis. En la patogenia del proceso se contempla un tropismo especial por las estructuras osteoarticulares. Del mismo modo, se ha evidenciado una alta afinidad entre el colágeno, el cual es muy abundante en estos tejidos, lo que ofrece una explicación de por qué dichas estructuras se ven afectadas comúnmente (20).

Manifestaciones clínicas

- **Amiloidosis primaria**

Este tipo de amiloidosis puede afectar a cualquier órgano, exceptuando el cerebro, las manifestaciones clínicas dependen de la afección orgánica; la debilidad o fatiga y la pérdida de peso, son los síntomas iniciales con mayor frecuencia.

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) suele ser progresiva y de instauración rápida, otras manifestaciones menos frecuentes son las arritmias, la angina, infarto o hipotensión, todo aquello, como consecuencia del depósito del material amiloide principalmente en el miocardio, aunque también puede afectar el endocardio y el pericardio. En el ecocardiograma,

la infiltración del músculo cardíaco se traduce en una imagen muy característica consistente en un granulado brillante en la pared ventricular izquierda y el septo (21).

La injuria renal se da en grados variables, afecta hasta el 50 % de los pacientes, siendo frecuente la proteinuria en rango nefrótico, además de edema e hipoalbuminemia secundaria. En las manifestaciones gastrointestinales destaca la macroglosia con indentaciones en bordes laterales; el depósito de material amiloide en las glándulas salivales producirá xerosis. Existen más manifestaciones poco frecuentes como la saciedad precoz, malabsorción, perforación intestinal, ulceraciones, hemorragia digestiva, afección hepática, entre otras.

La afección del sistema nervioso periférico, puede ocasionar neuropatía periférica sensitiva como el STC, neuropatía periférica autónoma, como hipotensión ortostática, diarrea y demás manifestaciones.

Las manifestaciones mucocutáneas generalmente serán el signo principal; las lesiones como las petequias, las placas purpúricas y las equimosis se localizan frecuentemente en párpados, reborde periorbitario, cuello, región submamaria y genitales y, se producen espontáneamente o favorecidas por traumatismos mínimos o maniobras de Valsalva (22).

- **Amiloidosis secundaria**

Se establece como una afección secundaria a una patología de base, los signos de enfermedad renal, como proteinuria (que progresa a síndrome nefrótico) y pérdida de la función renal (que progresa a insuficiencia renal), se observan con mayor frecuencia, sobre el 90 % de los casos, seguidos a distancia por neuropatía autonómica, afectación intestinal, esplenomegalia, bocio y miocardiopatía (23).

- **ATTR**

La amiloidosis ATTR es una enfermedad rara con manifestaciones clínicas diversas que en parte está determinada por el genotipo. Dada esta complejidad, puede haber un retraso en el diagnóstico de hasta cuatro años desde el inicio de los síntomas para los pacientes que presentan una neuropatía periférica y hasta ocho años para los pacientes que presentan una miocardiopatía. El STC puede ser el síntoma inicial en hasta el 33 % de los pacientes con un período medio de cuatro a seis años antes de que otros órganos se vean afectados clínicamente. Luego, los pacientes suelen desarrollar una neuropatía periférica y autonómica y, a menudo, afectación cardíaca. Como la TTR también se produce dentro del plexo coroideo y el epitelio de la retina, las manifestaciones del sistema nervioso central también pueden

ocurrir en raras ocasiones, y son más comunes para algunas mutaciones que causan enfermedades (24).

- **Amiloidosis β 2 microglobulina**

Las manifestaciones clínicas son principalmente de tipo osteoarticulares, el STC es una de las principales manifestaciones. Los depósitos amiloides de β B2M dentro del hueso periarticular promueven la aparición de erosiones y quistes subcondrales, mismos que aparecen en los huesos carpianos, acetábulo y huesos largos, estas alteraciones pueden inducir fracturas patológicas, sobre todo en el cuello del fémur, vértebras cervicales y escafoides (25).

Diagnóstico

Hay una serie de hallazgos clínicos y de laboratorio que pueden ser muy útiles en el diagnóstico de amiloidosis. Actualmente, sin embargo, un diagnóstico definitivo requiere una biopsia de tejido y microscopía. El enfoque es apuntar al órgano afectado, a menudo usando pequeñas biopsias especializadas bajo guía de imágenes. La amiloidosis sistémica afecta más comúnmente a órganos críticos como el corazón, los riñones y los nervios, donde el procedimiento de biopsia puede estar asociado con complicaciones potencialmente mortales, la mayoría de las prácticas clínicas utilizan los enfoques de detección de menor riesgo como el primer paso en la sospecha clínica de amiloidosis sistémica (26).

El procedimiento de cribado mejor establecido sigue siendo la aspiración de grasa subcutánea abdominal (SFA), que se puede realizar de forma ambulatoria y da resultados el mismo día. Este procedimiento es específico y relativamente sensible y puede detectar la presencia de depósito de amiloide en el 70-80 % de los pacientes que padecen la enfermedad. Si las pruebas de detección son negativas, se requiere una biopsia dirigida del órgano afectado. Una vez se obtiene la biopsia, la identificación de amiloide en los tejidos se realiza mediante examen microscópico. En la gran mayoría de las biopsias, esto se hace usando fijado en formalina, incluido en parafina (FFPE). En secciones de tejidos FFPE teñidas con hematoxilina-eosina (H & E) de rutina, se observaron depósitos de amiloide, que aparecen como material amorfo eosinofílico extracelular. Otros depósitos como fibras de colágeno, la fibrina, otros depósitos de Ig o los materiales de la matriz extracelular pueden tener el mismo aspecto. Para abordar esto, las tinciones especiales que se unen específicamente a la estructura de hoja plegada β del amiloide, pero no a otros depósitos, han sido identificados (27).

El colorante más utilizado es el rojo Congo, que tiñe los depósitos de amiloide con un color rojo, rosa o naranja de diversas intensidades. Cuando son vistos bajo luz polarizada, los depósitos de amiloide teñidos con rojo Congo muestran una variedad de anomalías de colores dependiendo del ángulo del polarizador. Este rasgo característico es un requisito indispensable para el diagnóstico de amiloidosis. Existen otros tintes y métodos utilizados para el diagnóstico morfológico (28).

Tratamiento

Debido a que en la amiloidosis sistémica se afectan múltiples órganos del cuerpo, si no se brinda un manejo terapéutico oportuno, la expectativa de vida post-diagnóstico es de uno a dos años, aproximadamente. El tratamiento ideal debería estar enfocado en desplegar las proteínas anormales, pero en la actualidad no se ha conseguido que ningún fármaco logre tal fin, razón por la cual la terapéutica va enfocada hacia los plasmocitos clonales.

La terapia más beneficiosa hasta el momento es la utilización de quimioterapia sumada a esteroides, la combinación más eficaz es la de melfalán con dexametasona, que mejoran calidad de vida y supervivencia a cinco años, a pesar de que la dexametasona no es muy bien tolerada por los pacientes con cardiopatía o edemas graves. La utilización de melfalán intravenoso conjuntamente con el trasplante de células madre, logra que se alcancen remisiones completas en cerca del 40 %. Lastimosamente no todos los pacientes son candidatos al mencionado trasplante y dicha terapéutica presenta alta mortalidad aún en centros especializados. Se puede brindar seguimiento de la cardiopatía y la efectividad terapéutica, mediante biomarcadores miocárdicos (29).

Estado del arte

La amiloidosis cardíaca se ha dejado de considerar una patología sin tratamiento, debido a el aporte de los paraclínicos imagenológicos que ayudan a su diagnóstico y al implemento de nuevos regímenes de tratamiento. La tecnología de imagen nuclear molecular, específicamente la gammagrafía cardíaca con trazadores con afinidad al hueso, identifican el infiltrado amiloide, previo a evidenciar anomalías en el ecocardiograma; lleva a cabo dos valoraciones: visual y semicuantitativa. La primera la clasifica en cuatro grados: grado 0 no captación del músculo cardíaco, grado 1 captación del músculo cardíaco inferior a la del hueso, grado 2 captación del músculo cardíaco igual o similar a la del hueso y grado 3 captación músculo cardíaco superior a la del hueso. La segunda diferencia la ATTR de la AL, mediante el índice corazón/cuerpo completo y el índice corazón/hemitorax contralateral. Todo lo mencionado, demuestra un valor como predictores de situaciones cardíacas no deseadas

y de sobrevida, respectivamente, aunque parecen no prever respuesta a la terapéutica y avance de la patología. La gammagrafía cardíaca con difosfonatos muestra tanto sensibilidad como especificidad sobre el 90 % para diagnosticar amiloidosis causada por transtiretina, llegando al 100 % de especificidad y de valor predictivo positivo cuando hay captación del músculo cardíaco grado 2 o 3, en falta de presencia de gammapatía monoclonal en estudios de sangre y de orina. Entre el 25-50 % de pacientes con diagnóstico de amiloidosis por cadenas ligeras presentan captación grado 1 o 2 (30).

La valoración de la eficacia del tratamiento convencional para la IC en pacientes con ATTR, no presenta conclusiones rígidas en estudios realizados, sin embargo, existen consensos globales, ya que generalmente no hay buena tolerancia a la medicación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), los betabloqueadores (BB) y los antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM), de ahí que, se debe evitar el uso de dosificación alta, generalmente por la disminución de la tensión arterial (31).

Un estudio analizó 309 pacientes con ATTR bajo tratamiento BB (50 %), IECA-ARA II (35 %) y ARM (24 %), en la visita inicial y en las posteriores; El objeto fue la mortalidad por todas las causales, además de analizar la terapia con betabloqueadores, con respecto a su continuidad versus su interrupción. Las particularidades basales del estudio fueron: edad media de 73 años, 84 % hombres, 17 % con fibrilación auricular, en su mayoría en clase funcional II (45 %) y III (41 %) y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 45 %. Dentro de lo más relevante, destacó que no parece existir asociación del manejo bloqueador neurohormonal con sobrevida, no obstante, la interrupción de terapia con BB en seguimiento se asoció a una mejor sobrevida (32).

Capítulo III

3.1 Objetivo General

Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca 2005-2021.

3.2 Objetivos Específicos

1. Establecer las características clínicas y epidemiológicas de la amiloidosis sistémica.
2. Determinar la morbimortalidad teniendo como base las historias clínicas que consten con el diagnóstico y datos relacionados a la amiloidosis sistémica.
3. Determinar la sobrevivencia de los pacientes, independientemente del diagnóstico o no de cáncer, considerando los datos recopilados de las historias con diagnóstico de amiloidosis sistémica.

Capítulo IV

4.1 Tipo de estudio

En la presente investigación se realizó un estudio cuantitativo de tipo retrospectivo, puesto que, se identificaron las características clínicas y epidemiológicas, mediante la obtención de datos de las historias clínicas con registro anonimizado.

4.2 Área de estudio

La presente investigación se realizó en el Instituto del Cáncer SOLCA, ubicado en la Avenida del Paraíso y Agustín Landívar de la ciudad de Cuenca, provincia del Azuay.

4.3 Universo y Muestra

Se trabajó con el universo comprendido de 10 pacientes con historias clínicas con reporte de diagnóstico de amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca en el período 2005-2021.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

- Se incluyeron en el estudio las historias clínicas de los pacientes con registro anonimizado, diagnosticados de amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca.
- Se excluyeron del estudio las historias clínicas incompletas.

4.5 Variables

Las variables que se utilizaron en el estudio fueron: características clínicas, patología (s) de base, órgano (s) afectado (s), tratamiento (s) recibido (s), sobrevida libre de enfermedad, recaída o muerte del paciente. (Anexo A).

4.6 Métodos, técnicas e instrumentos para recolección de datos

- El método que se utilizó en el estudio fue la obtención de los datos, a través de las historias clínicas con registro anonimizado.
- La técnica fue la revisión de las historias clínicas para la obtención de los datos.
- Los instrumentos fueron las fichas de recolección de datos (Anexo B).
- **Procedimientos:**
 - **Autorización:** previa obtención de carta de interés (Anexo C), se solicitó el permiso respectivo al Departamento de Docencia del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca. Una vez que se autorizó, se procedió a revisar las historias clínicas con registro anonimizado para obtener los datos requeridos. Cada paciente se identificó con su número de historia clínica en el formulario. El proceso fue realizado por los investigadores y se mantuvo absoluta confidencialidad de la información recabada.
 - **Capacitación:** la capacitación para la adquisición, procesamiento y análisis de la información de las historias clínicas estuvo a cargo del tutor de la investigación, Dr. Marx Bravo Muñoz.
 - **Supervisión:** estuvo a cargo del Dr. Marx Bravo Muñoz, docente de la carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca y médico tratante del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca.

4.7 Tabulación y análisis

Con la información obtenida, se creó una base de datos en Microsoft Excel 2021 y mediante el paquete estadístico Epi Info 7 se realizó la tabulación y el análisis de los datos, a través de la presentación en frecuencias y porcentajes.

4.8 Aspectos éticos

Con fines de protección de identidad e integridad de los pacientes, se asignó un número respectivo al formulario elaborado de la ficha de recolección de los datos, de tal manera que, la información fue recabada con absoluta confidencialidad, siendo solamente necesario el número de formulario respectivo cuando se requirió la obtención de datos o referencia de los

mismos. Los datos fueron utilizados exclusivamente para fines investigativos; fueron consolidados y guardados con registro anonimizado en una base de datos protegida con clave conocida y utilizada por los investigadores, misma que fue eliminada una vez que se dio por finalizado y calificado el presente estudio. Como eventuales riesgos se pudo tener la filtración de los datos, misma que fue minimizada con la creación de clave de la base de datos; y la falta de autenticidad de la información recolectada, por ello, se facultó al Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca para la veracidad de la misma.

La autorización del presente estudio fue concedida por el Departamento de Docencia del Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca y por la Comisión de Trabajos de Titulación de la Universidad de Cuenca. Los autores, estudiantes de medicina de la Universidad de Cuenca, con fines académico-investigativos en el área de las ciencias médicas, declaran no tener conflicto de intereses.

Capítulo V

5. Resultados

Luego de la obtención de los datos, fueron revisados y procesados en Microsoft Excel 2021 y el paquete estadístico Epi Info 7, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla #1

Distribución de 10 pacientes con amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, según órgano afectado. Cuenca. 2005-2021.

ÓRGANO AFECTADO	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)
NERVIO PERIFÉRICO	1	10
CORAZÓN	2	20
RIÑÓN	4	40
MAMA	1	10
PULMÓN	1	10
PIEL	1	10
TOTAL	10	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaboración: los autores.

Análisis: Del total de la población en estudio (10), el 40 % presenta amiloidosis con afección renal, mientras que el 10 % afección del sistema nervioso, mama, pulmón y piel.

Tabla #2

Distribución de 10 pacientes con amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, según características clínicas. Cuenca. 2005-2021.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)
ÓRGANO-ESPECÍFICAS	9	90
GENERALES	1	10
TOTAL	10	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaboración: los autores.

Análisis: Del total de la población en estudio (10), el 90 % de los pacientes presentó características clínicas específicas el órgano afectado, mientras que el 10 % presentó características clínicas generales.

Tabla #3

Distribución de 10 pacientes con amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, según patología de base. Cuenca. 2005-2021.

PATOLOGÍA DE BASE	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)
PATOLOGÍA ONCOLÓGICA	9	90
PATOLOGÍA NO ONCOLÓGICA	1	10
TOTAL	10	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaboración: los autores.

Análisis: Del total de la población en estudio (10), el 90 % de los pacientes con amiloidosis sistémica, tuvieron como base una patología oncológica.

Tabla #4

Distribución de 10 pacientes con amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, según tratamiento recibido. Cuenca. 2005-2021.

TRATAMIENTO RECIBIDO	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)
QUIMIOTERÁPICO	6	60
OBSERVACIÓN	4	40
TRASPLANTE DE ÓRGANO	0	0
TOTAL	10	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaboración: los autores.

Análisis: Del total de la población en estudio (10), el 60 % de los pacientes recibió quimioterapia, mientras que nadie tuvo trasplante de órgano.

Tabla #5

Distribución de 10 pacientes con amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, según sobrevida libre de enfermedad. Cuenca. 2005-2021.

SOBREVIDA	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)
< 1 AÑO	5	50
1 – 5 AÑOS	4	40
6 – 10 AÑOS	1	10
> 10 AÑOS	0	0
TOTAL	10	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaboración: los autores.

Análisis: Del total de la población en estudio (10), el 50 % de los pacientes no alcanzó una sobrevida mayor al año de enfermedad, mientras que solo el 10 % alcanzó una sobrevida mayor a los 5 años.

Tabla #6

Distribución de 10 pacientes con amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, según recaída-muerte. Cuenca. 2005-2021.

RECAÍDA	MUERTE		FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)
	SÍ	NO		
SÍ	7	0	7	70
NO	0	3	3	30
TOTAL	7	3	10	100

Fuente: ficha de recolección de datos.

Elaboración: los autores.

Análisis: Del total de la población en estudio (10), el 70 % de los pacientes murieron, mismos que tuvieron recaída, mientras que el 30 % no tuvo recaída.

Capítulo VI

6. Discusión

Esta investigación, aunque con un universo reducido, permitió conocer las características de la población estudiada, pues, en nuestro país Ecuador, no existen estudios recientes con similitudes, en efecto, es poca la investigación e información que se tiene sobre la amiloidosis; se compararon los resultados obtenidos con distintos estudios a nivel mundial, encontrándose similitudes y diferencias en los universos estudiados.

En nuestro estudio, el órgano mayormente afectado fue el riñón, pues, de los 10 pacientes estudiados, 4 tenían afección renal, mientras que en un estudio de cohorte retrospectiva de 169 pacientes con amiloidosis sistémica del Registro Institucional de Amiloidosis del Hospital Italiano de Buenos Aires, entre los años 2010 y 2019, realizada por Carretero y colaboradores, resultó que la amiloidosis cardíaca era la más frecuente (65 %) en su población (30, 33).

Como ha sido descrito anteriormente, la presente investigación fue realizada en una institución especializada en el tratamiento del cáncer, por ello, 9 de los 10 pacientes estudiados con el diagnóstico de amiloidosis sistémica, tuvieron como base un diagnóstico oncológico, sin embargo, es menester mencionar que, investigaciones como la de García-Arias, et al, relacionaron la amiloidosis con el cáncer y demostraron que sí existe relación entre el cáncer de próstata y mama, como factor de riesgo (58 % de los pacientes estudiados tenía como base un diagnóstico oncológico) para desarrollar amiloidosis sistémica con afección cardíaca principalmente (4, 5, 31).

El tratamiento con mayor instauración fue el basado en manejo quimioterápico, (6/10), el 40 % estuvo en observación y el trasplante de órgano no se realizó en ningún paciente de la población estudiada; Brulc y colaboradores, en su estudio previo a la publicación de su Guía Práctica *Recomendaciones para el tratamiento de la amiloidosis*, del total de su población investigada, el 83,7 % recibió quimioterapia, mientras que tan solo el 9 % se trasplantó órganos y el porcentaje restante, por el retraso del diagnóstico y avance de la enfermedad se mantuvo en observación; dentro de sus recomendaciones, citan esquemas terapéuticos basados en bortezomib y el acondicionamiento con melfalán, ya que, sustentan, podrían mejorar la supervivencia de los pacientes afectos (34, 36).

En esta investigación, según lo analizado en tabla de frecuencia y la curva de supervivencia de Kaplan Meier (Anexo D), 5 de los 10 pacientes sobrevivieron al año de enfermedad, por su parte, en el trabajo realizado por Moreno J., y sus colaboradores, donde se evaluaron las características clínicas, exámenes complementarios, mortalidad y supervivencia de pacientes

con amiloidosis sistémica diagnosticada, tratados y en seguimiento en el Instituto Nacional INCOR EsSalud., de su universo de 8 pacientes estudiados, midiendo la sobrevida mediante Kaplan-Meier, resultó que, el 75 % había sobrevivido al año de enfermedad (22, 35).

Además, en este último estudio buscaron relación entre recaída y muerte de los pacientes, pues, su mortalidad fue del 48 % y, resultó que de aquellos que fallecían, el 72 % había tenido recaída en su evolución clínica; en contraste con nuestro estudio, se obtuvo mortalidad del 70 %, de los cuales, la totalidad de los pacientes tuvo recaída durante el proceso de enfermedad. (35).

Finalmente, se puede afirmar que la amiloidosis es una patología, aunque con estudios de universos pequeños, con mortalidad elevada, además que, su manejo terapéutico va enfocado a mejorar la sobrevida de los pacientes que la sufren.

Nuestro trabajo, al tener un universo muy reducido, no es estadísticamente representativo para considerar sus resultados como determinantes estrictos entorno a la amiloidosis, sin embargo, son datos resultantes de la población estudiada, de su realidad en el proceso de la enfermedad.

Capítulo VII

7.1 Conclusiones

- Se estudió un universo de 10 pacientes con diagnóstico de amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca entre el 2005-2021.
- El órgano más afectado fue el riñón; la mayoría de las características clínicas están relacionadas al órgano afectado.
- La mayoría de los pacientes estudiados tuvieron como base un diagnóstico oncológico; la quimioterapia fue el tratamiento más instaurado.
- La mitad de la población estudiada no logró sobrevivir al año de vida; todos aquellos que tuvieron recaída por la enfermedad, murieron.

7.2 Recomendaciones

- Se recomienda a la Universidad de Cuenca, realizar investigación sobre tópicos poco estudiados, como el caso de la amiloidosis en nuestro medio, pues, servirá de referencia para apoyo a la ciencia local y regional en el abordaje diagnóstico-clínico-terapéutico.
- Por el universo mínimo estudiado en el presente trabajo, se recomienda que se realicen nuevas investigaciones sobre este tema con una población mayor, se manera que se obtengan resultados estadísticamente significativos.

Referencias bibliográficas

1. Alfonsín AE, Nucifora EM, Aguirre MA, Posadas Martínez ML, Valeo Chulvi MP, Kohan D, et al. La transdisciplinariedad en el abordaje de la amiloidosis. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba [Internet]. 23 de agosto de 2021 [citado 24 de febrero de 2022];78(3):313-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8760903/>
2. Ruiz-Mori E, Ayala-Bustamante L, Taxa-Rojas L, Pacheco-Román C, Alarcón-Santos J, Burgos-Bustamante J. Amiloidosis cardiaca: reporte de un caso. Horizonte Médico (Lima) [Internet]. octubre de 2018 [citado 24 de febrero de 2022];18(4):81-9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2018000400012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Georgin-Lavialle S, Buob D, Gâteau G. Amiloidosis. EMC - Tratado de Medicina [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 24 de febrero de 2022];23(2):1-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1636541019419958>
4. Fernández Fuertes J, Rodríguez Vicente Ó, Sánchez Herráez S, Ramos Pascua LR. Diagnóstico precoz de amiloidosis sistémica mediante biopsia de ligamento transverso del carpo durante la cirugía del síndrome del túnel carpiano. Medicina Clínica [Internet]. marzo de 2017 [citado 24 de febrero de 2022];148(5):211-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775316306352>
5. Castillo-Velarde ER. Amiloidosis primaria: Primary amiloidosis. Revista de la Facultad de Medicina Humana [Internet]. julio de 2019 [citado 23 de febrero de 2022];19(3):81-5. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2308-05312019000300013&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Amiloidosis: tipos, síntomas y tratamiento. Clínica Universidad de Navarra [Internet]. [citado 23 de febrero de 2022]. Disponible en: [https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/amiloidosis#:~:text=Son%20muchas%20las%20prote%C3%ADnas%20que,%2C%20apolipoprote%C3%ADna%2C%20etc.\)](https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/amiloidosis#:~:text=Son%20muchas%20las%20prote%C3%ADnas%20que,%2C%20apolipoprote%C3%ADna%2C%20etc.))
7. García NLS, Triana FP, Gorillo UP, Fabián LG, Santos PRT, Díaz MH. Ultrasonografía endoscópica y macrobiopsia en el diagnóstico de amiloidosis gástrica. Archivos Cubanos de Gastroenterología [Internet]. 18 de agosto de 2020 [citado 23 de febrero de 2022];1(2). Disponible en: <http://revgastro.sld.cu/index.php/gast/article/view/29>
8. Álvarez Solorzano DI, Flores Ledesma JJ. Prevalencia de artritis reumatoide en pacientes atendidos en el Hospital General Naval de Guayaquil pertenecientes a la Armada del Ecuador en el periodo del 2017 - 2019. 11 de septiembre de 2020 [citado 28 de marzo de 2022]; Disponible en:

- <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/15361>
9. Amiloidosis AA: Estudio de cohorte en una institución [Internet]. [citado 23 de febrero de 2022]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802019000600006&script=sci_abstract&lng=en
 10. Jimenez KJ. Injuria renal aguda como manifestación de Amiloidosis (AL) en el adulto mayor. Biomedical Journal/Revista Biomédica [Internet]. 2018 [citado 28 de marzo de 2022];2(1):5-5. Disponible en: <https://biomedicaljournal.espe.edu.ec/index.php/biomedical/article/view/139>
 11. Aguirre MA, Carretero M, Nucifora E, Posadas Martínez ML. Nomenclatura y diagnóstico de la amiloidosis desde una perspectiva histórica. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba [Internet]. 12 de marzo de 2021 [citado 23 de febrero de 2022];78(1):83-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8713366/>
 12. López-Sainz Á, Hernandez-Hernandez A, Gonzalez-Lopez E, Domínguez F, Restrepo-Cordoba MA, Cobo-Marcos M, et al. Perfil clínico y evolución de la amiloidosis cardiaca en un centro español de referencia. Revista Española de Cardiología [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 28 de marzo de 2022];74(2):149-58. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893219306098>
 13. Ramírez-Urrea JH, Ramírez-Urrea JH. La amiloidosis: una antigua y enigmática enfermedad. Iatreia [Internet]. marzo de 2021 [citado 23 de febrero de 2022];34(1):5-6. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-07932021000100005&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 14. PubMed Central (PMC). Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico de la amiloidosis - [Internet]. [citado 28 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8713369/>
 15. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. J Intern Med. marzo de 2021;289(3):268-92.
 16. Espín Delgado LF. Predicción de la propensión de péptidos a formar agregados tipo amiloide mediante cálculos de estructura electrónica. 17 de febrero de 2021 [citado 24 de febrero de 2022]; Disponible en: <https://repositorio.unal.edu.co/handle/unal/80514>
 17. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. Amyloid [Internet]. 2 de octubre de 2018 [citado 24 de febrero de 2022];25(4):215-9. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13506129.2018.1549825>

18. Hazenberg BPC. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am.* mayo de 2013;39(2):323-45.
19. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* [Internet]. noviembre de 2018 [citado 24 de febrero de 2022];44(4):585-603. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889857X18300577>
20. Bohórquez-Rivero J, Sanchez-Martínez D, Brieva-Deulofeut M, Sáenz-López J, Restom-Arrieta J, Abuabara-Franco E. Amiloidosis Asociada a Hemodiálisis: Revisión Literaria. *Revista Colombiana de Nefrología* [Internet]. 19 de marzo de 2021 [citado 24 de febrero de 2022];8(2):e511-e511. Disponible en: <http://revistanefrologia.co/index.php/rcn/article/view/511>
21. González de la Calle V, García-Sanz R, Mateos MV. Amiloidosis primaria. *Medicina Clínica* [Internet]. agosto de 2016 [citado 24 de febrero de 2022];147(3):121-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775316001238>
22. López Gallardo Y, Marañés Antoñanzas I, Fernández Sáez AB, Cordero Bernabé R, López Gallardo Y, Marañés Antoñanzas I, et al. Amiloidosis primaria y mieloma múltiple, una asociación frecuente. *Revista Clínica de Medicina de Familia* [Internet]. 2020 [citado 24 de febrero de 2022];13(2):157-61. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1699-695X2020000200011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
23. Lane T, Pinney JH, Gilbertson JA, Hutt DF, Rowczenio DM, Mahmood S, et al. Changing epidemiology of AA amyloidosis: clinical observations over 25 years at a single national referral centre. *Amyloid* [Internet]. 3 de julio de 2017 [citado 24 de febrero de 2022];24(3):162-6. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13506129.2017.1342235>
24. Kapoor M, Rossor AM, Laura M, Reilly MM. Clinical Presentation, Diagnosis and Treatment of TTR Amyloidosis. *J Neuromuscul Dis.* 2019;6(2):189-99.
25. Sigaux J, Abdelkefi I, Bardin T, Laredo J-D, Ea H-K, UreñaTorres P, et al. Tendon thickening in dialysis-related joint arthritis is due to amyloid deposits at the surface of the tendon. *Joint Bone Spine* [Internet]. marzo de 2019 [citado 24 de febrero de 2022];86(2):233-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X18303075>
26. Figueroa Ramos G, Álvarez Rivero V, Gudiño Santos EF, Figueroa Ramos G, Álvarez Rivero V, Gudiño Santos EF. Manifestaciones dermatológicas en amiloidosis secundaria a mieloma múltiple. *Acta médica Grupo Ángeles* [Internet]. marzo de 2021 [citado 24 de febrero de 2022];19(1):101-7. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1870-

- 72032021000100101&lng=es&nrm=iso&tlng=es
27. Dogan A. Amyloidosis: Insights from Proteomics. *Annu Rev Pathol Mech Dis* [Internet]. 24 de enero de 2017 [citado 24 de febrero de 2022];12(1):277-304. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-052016-100200>
 28. Picken MM. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta Haematol* [Internet]. 2020 [citado 24 de febrero de 2022];143(4):322-34. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/506696>
 29. Jinesta TA. Amiloidosis sistémica. *Rev Med Cos Cen* [Internet]. 15 de julio de 2016 [citado 24 de febrero de 2022];72(616):681-3. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66635>
 30. Singh V, Falk R, Di Carli MF, Kijewski M, Rapezzi C, Dorbala S. State-of-the-art radionuclide imaging in cardiac transthyretin amyloidosis. *J Nucl Cardiol* [Internet]. 1 de febrero de 2019 [citado 29 de marzo de 2022];26(1):158-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12350-018-01552-4>
 31. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases | *European Heart Journal* | Oxford Academic [Internet]. [citado 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/16/1554/6212698?login=false>
 32. Cheng RK, Vasbinder A, Levy WC, Goyal P, Griffin JM, Leedy DJ, et al. Lack of Association Between Neurohormonal Blockade and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Journal of the American Heart Association* [Internet]. 12 de diciembre de 2021 [citado 29 de marzo de 2022];10(24):e022859. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.121.022859>
 33. Carretero Marcelina, Aguirre María A., Villanueva Eugenia, Nucifora Elsa, Posadas-Martínez María Lourdes. Características y evolución de los pacientes con amiloidosis sistémica y compromiso cardíaco. *Arch. Cardiol. Méx.* [revista en la Internet]. 2022 Mar [citado 2023 Mar 05]; 92 (1): 60-67. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402022000100060&lng=es
 34. Brulc Erika B., Carretero Marcelina, Aguirre María A., Negro Agustina, Ulacia María D., Perez de Arenaza Diego et al. Recomendaciones para el tratamiento de la amiloidosis AL. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2022 Sep [citado 2023 Mar 05]; 82 (4): 591-604. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802022000600591&lng=es
 35. Muñoz Moreno JM, Añorga Ocmin J, Espinola García S, Aguilar C, Alarco W.

- Amiloidosis cardíaca: Experiencia en un Instituto Cardiovascular de referencia nacional. Arch Peru Cardiol Cir Cardiovasc [Internet]. 2020 [citado 2023 Mar 5]; 1 (2): 95–104. Disponible en: <https://apcyccv.org.pe/index.php/apccc/article/view/40>
36. Ubago Linares M del C, Ruiz Pérez I, Bermejo Pérez MJ, Labry Lima AO de, Plazaola Castaño J. Características clínicas y psicosociales de personas con fibromialgia: Repercusión del diagnóstico sobre sus actividades. Revista Española de Salud Pública [Internet]. diciembre de 2005 [citado 24 de febrero de 2022];79(6):683-95. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272005000600008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
37. Neumología. Pacientes con Patología de Base o Factores de riesgo para el Desarrollo de Enfermedad Neumocócica [Internet]. 2016 [citado 24 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://neumoexpertos.org/2016/06/03/pacientes-con-patologia-de-base-o-factores-de-riesgo-para-el-desarrollo-de-enfermedad-neumococica/>
38. CDCTobaccoFree. Enfermedades y afecciones [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado 24 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/spanish/enfermedades/index.html>
39. Ortega Cerda JJ, Sánchez Herrera D, Rodríguez Miranda ÓA, Ortega Legaspi JM, Ortega Cerda JJ, Sánchez Herrera D, et al. Adherencia terapéutica: un problema de atención médica. Acta médica Grupo Ángeles [Internet]. septiembre de 2018 [citado 10 de marzo de 2022];16(3):226-32. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1870-72032018000300226&lng=es&nrm=iso&tlng=es
40. Supervivencia libre de enfermedad (Disease-free survival, DFS) [Internet]. Cancer.Net. 2019 [citado 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/sobrevivencia-libre-de-enfermedad-disease-free-survival-dfs>
41. Definición de recaída - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2011 [citado 10 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/recaida>

Anexos

Anexo A. Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	Son síntomas iniciales y actuales de la enfermedad referida, mismos que afectan al desarrollo de la vida diaria, enfermedades asociadas y salud autopercebida por quien consulta (36).	Historia clínica.	Autopercepción del paciente.
PATOLOGÍA (S) DE BASE	Es la patología que un paciente tiene previo a un nuevo diagnóstico, misma que puede o no influir (37).	Historia clínica.	Antecedentes patológicos personales.
ÓRGANO (S) AFECTADO (S)	Es o son los órganos que se afectan por cierta patología (38).	Historia clínica.	Paraclínicos.
TRATAMIENTO (S) RECIBIDO (S)	Son las medidas, tales como: generales, higiénico-dietéticas, farmacológicas, quirúrgicas que se implementan con	Prescripción médica.	Prescripción médica.

	base a un diagnóstico para el alivio o curación de la enfermedad (39).		
SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD	Período que transcurre sin síntomas y signos luego de terminar un tratamiento para una enfermedad (40).	Historia clínica.	Respuesta al tratamiento recibido.
RECAÍDA O MUERTE DEL PACIENTE	Reaparición de los síntomas y signos luego de un período de convalecencia de una enfermedad, pudiendo o no llevar a la muerte del paciente (41).	Historia clínica.	Consulta luego de convalecencia o inasistencia a consulta de control rutinario.

Anexo B. Ficha de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	
HISTORIA CLÍNICA	N° DE FORMULARIO
DATOS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICOS	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	
PATOLOGÍA (S) DE BASE	
ÓRGANO (S) AFECTADO (S)	
TRATAMIENTO (S) RECIBIDO (S)	
SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD	
RECAÍDA ()	MUERTE ()

Anexo C. Carta de interés



INSTITUTO DEL CÁNCER CUENCA

DIRECCIÓN: AV. EL PARAISO Y AGUSTIN LANDIVAR • TELFS: (593) 7 4096566 - (593) 7 4096567 - (593) 7 4096568
(593) 7 4096570 • APARTADO: 01.01.1601
CUENCA - ECUADOR

E-mail: bioinfo@institutodelcancer.med.ec • <http://www.institutodelcancer.med.ec>

CARTA DE INTERÉS INSTITUCIONAL

A QUIÉN INTERESE

Por medio de la presente manifiesto que el estudio cuantitativo de tipo retrospectivo, titulado *"CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LA AMILOIDOSIS SISTÉMICA EN EL INSTITUTO DEL CÁNCER SOLCA-CUENCA, 2005-2021"*, constituye un tema de interés institucional para este caso de salud, teniendo en cuenta el beneficio médico-social del mismo.

Informo que este documento no autoriza, ni aprueba el protocolo de investigación; teniendo que ser aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Cuenca para continuar con el proceso de aprobación en nuestra institución.

Una vez que el estudio sea aprobado por el comité antes mencionado y, posteriormente aprobado por las instancias permanentes de nuestra institución, podrá ser ejecutado.

En espera de contar con el apoyo para el desarrollo de esta investigación, agradezco de antemano.

Cuenca, 28 de julio de 2022.

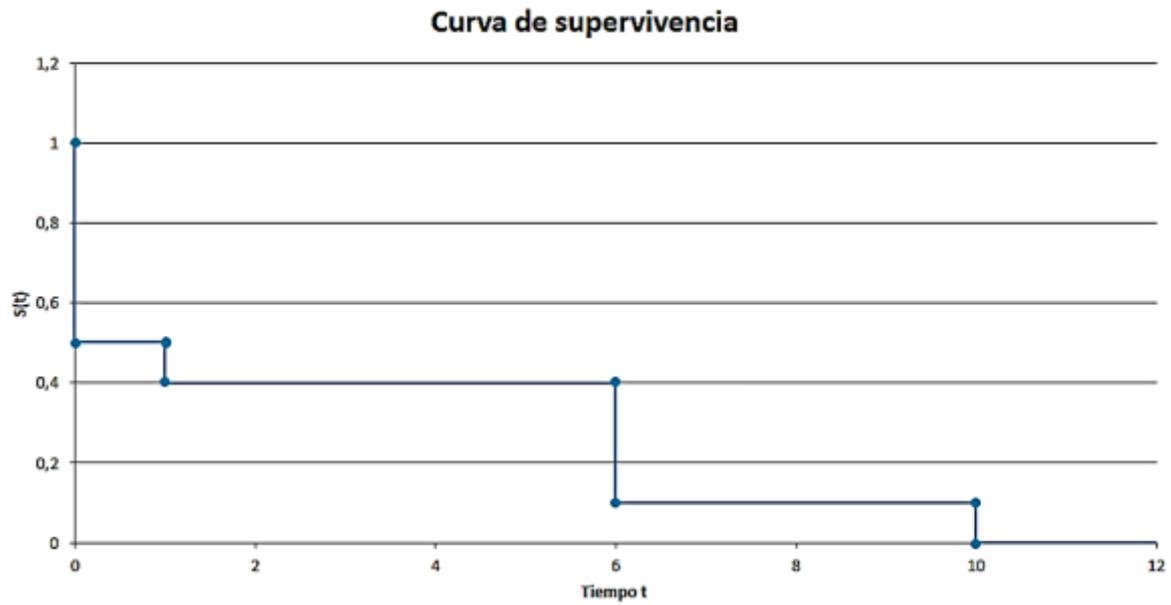
Suscribe,



Carlos Andrés Andrade C.
Director del Comité Científico SOLCA-Cuenca

Anexo D. Curva de supervivencia (Kaplan-Meier)

Distribución de 10 pacientes con amiloidosis sistémica en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca, curva de Kaplan-Meier. Cuenca. 2005-2021.



Fuente: Tabla #5.

Elaboración: los autores.