

Factores limitantes del diagnóstico oportuno de amiloidosis por transtirretina variante en pacientes de Bolivia y Argentina, 2019.

Limiting factors for the timely diagnosis of variant transthyretin amyloidosis in patients from Bolivia and Argentina, 2019.

Paola Stephany Villazón-Pardo^{1a,2},
Bernardo Orozco-Carranza^{3a}

1. Universidad Privada del Valle. Cochabamba, Bolivia
- a. Estudiante de Medicina Humana
2. Incubadora de Investigación en Salud. Cochabamba, Bolivia.
3. Universidad Privada del Valle – La Paz, Bolivia

Citar como: Villazón-Pardo P, Orozco-Carranza B. Factores limitantes del diagnóstico oportuno de amiloidosis por transtirretina variante en pacientes de Bolivia y Argentina, 2019. CIMEL 2021; 28(1): 15-20.

CIMEL 2021; 28(1) 15-20



RESUMEN

Objetivo: Describir los factores limitantes del diagnóstico oportuno de amiloidosis por transtirretina variante (ATTRv) en pacientes de Bolivia y Argentina. **Metodología:** ESe realizó un estudio descriptivo de corte transversal. La población de estudio fueron pacientes diagnosticados con ATTRv de Bolivia y Argentina, la muestra fue obtenida por conveniencia. Se recolectó la información mediante una encuesta virtual validada aplicada a 31 personas con la enfermedad, previo consentimiento informado. Los datos fueron transcritos a Excel v.15 e importados a SPSS v.18 para el análisis estadístico y elaboración de gráficas. **Resultados:** SDe los pacientes con ATTRv encuestados, el 83,9% afirmó haber tenido al menos un familiar que ha fallecido de alguna patología sin un diagnóstico certero; el 58,1% afirmaron haber sido mal diagnosticados previamente; solo el 12,5% de los bolivianos pudieron diagnosticarse en su país y el resto no encontró los métodos diagnósticos requeridos, siendo el principal motivo por el que viajaron a otro país para obtener su diagnóstico de ATTRv; el 71% demoraron más de 6 meses en tener su diagnóstico de amiloidosis, de los cuales el 16,1% demoraron más de 5 años. **Conclusiones:** Es imprescindible dar solución a los factores limitantes del diagnóstico precoz de ATTRv, así como a la necesidad de implementar registros epidemiológicos, estudios y seguimiento familiar de los casos diagnosticados, con el objetivo de realizar un diagnóstico temprano que es de vital importancia para la eficacia del tratamiento.

Palabras clave: amiloidosis familiar, diagnostico, genética. (DeCS)

ABSTRACT

Objective: To describe the limiting factors for the timely diagnosis of variant transthyretin amyloidosis (vTTR) in patients from Bolivia and Argentina. **Methodology:** A descriptive cross-sectional study was carried out. The study population was patients diagnosed with ATTRv from Bolivia and Argentina, the sample was obtained for convenience. The information was collected through a validated survey applied online to 31 people with the disease; with prior informed consent. The data were transcribed to Excel v.15 and imported into SPSS v.18 for statistical analysis and graphing. **Results:** Of the patients with ATTRv surveyed, 83.9% claimed to have had at least one relative who has died of some pathology without an accurate diagnosis; 58.1% claimed to have been previously misdiagnosed; only 12.5% of Bolivians could be diagnosed in their country and the rest did not find the required diagnostic methods, being the main reason why they traveled to another country to obtain their ATTRv diagnosis; 71% took more than 6 months to have their amyloidosis diagnosis, of which 16.1% took more than 5 years. **Conclusions:** It is essential to solve the limiting factors of the early diagnosis of ATTRv as well as the need to implement epidemiological records, studies, and family follow-up of diagnosed cases, with the aim of making an early diagnosis that is of vital importance for the effectiveness of the treatment.

Keywords: familial amyloidosis, diagnosis, genetic. (MeSH)

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis por transtiretina variante (ATTRv) es un grupo variado de enfermedades causadas por una proteína mutante que actúa como precursora, la cual experimenta un proceso de plegamiento inapropiado con el consecuente depósito patológico extracelular de fibrillas amiloide (1,2). Este depósito se puede presentar en un órgano o en forma sistémica, comúnmente en formas neurales, nefrógenas y cardiomiopatías (3,4). La ATTRv suele manifestarse en la edad media de la vida con incidencia mayor entre los 50 a 60 años, generalmente son autosómicas dominantes(5). Son poco frecuentes con una prevalencia de 1 por cada 100.000 habitantes; sin embargo, la prevalencia de variantes patológicas a nivel mundial es de 1 en 230 habitantes(6,7). Debido a ello es muy probable que los médicos no esperen identificar pacientes con amiloidosis en consulta dado que su sintomatología inicia de forma inespecífica, por lo que suele confundirse con enfermedades más comunes pasando a ser una patología infradiagnosticada(8,9). Su diagnóstico se basa en un alto índice de sospecha, demostración histológica e inmunohistoquímica(10,11), factores base para un diagnóstico temprano, un mejor pronóstico y una terapia(12,13).

Los pacientes con ATTRv reciben frecuentes diagnósticos erróneos y/o demoras en obtener uno correcto, debido a diversos factores como la heterogeneidad de como se presenta la enfermedad, la posible ausencia de sospecha clínica, la necesidad de demostración histológica y la escasez de equipos especializados(14).

Actualmente los métodos y estudios para realizar un diagnóstico oportuno adecuado tanto para el pronóstico y tratamiento de la ATTRv tienen avances en algunos países como España, Chile, México con la implementación de electroforesis capilar, gammagrafía ^{99m}Tc-DPD, espectrometría de masas, resonancia magnética y técnicas de medicina nuclear. Estas últimas para valorar la afección cardíaca que es medular en el pronóstico de la enfermedad, además de contar con la sospecha diagnóstica del seguimiento familiar(7,13,15). Se han descrito pocos avances en algunos países de América Latina, como es el caso de Bolivia que aún no cuenta con investigaciones

sobre la enfermedad. Se solicitó información en el Servicio Departamental de Salud y no se encontraron reportes epidemiológicos de esta patología. Todo esto constituye un cúmulo de posibles factores limitantes para un diagnóstico oportuno y sus respectivas consecuencias, lo que nos predispone a enfrentar una enfermedad subdiagnosticada(16,17).

El diagnóstico precoz es fundamental para la eficacia del tratamiento porque a medida que el estadio de la enfermedad es más avanzado, las opciones de tratamiento disminuyen, se hacen menos accesibles y eficaces(18,19). Por lo mencionado, el objetivo del estudio es describir los factores que limitan el diagnóstico precoz de la ATTRv en Bolivia y Argentina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en pacientes con amiloidosis por transtiretina variante, quienes residen en Bolivia y Argentina. La población estudiada constó de 31 pacientes seleccionados por muestreo no probabilístico por conveniencia. Se incluyeron pacientes con ATTRv diagnosticados por examen genético, hallazgo de tejido amiloide, mediante biopsia y tinción Rojo Congo de grasa abdominal, rectal, labial o del nervio sural; quienes accedieron voluntariamente a completar la encuesta luego de haber sido informados sobre los objetivos del estudio. Los autores elaboraron una encuesta de 14 preguntas, posteriormente validada por expertos. Los datos fueron tabulados en el programa Excel para su posterior análisis estadístico con el programa SPSS. Los datos obtenidos fueron evaluados de forma confidencial, no se recabó información que permita identificar a los participantes, cuyo manejo fue exclusivo por el grupo investigador. La variable dependiente fue la amiloidosis por transtiretina variante y las variables independientes fueron edad, sexo, residencia, país de origen y percepción de la enfermedad. Se proporcionó el enlace de la encuesta a los pacientes con ATTRv localizados mediante contacto personal y vía online a través de especialistas, quienes se basaron en la lista de participantes del módulo de amiloidosis realizado en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra (Bolivia) en 2016 y en la Asociación de Enfermedades Poco Frecuentes (Fundación Investigar, Argentina). Para el análisis de datos se utilizó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

Se encuestó a un total de 31 pacientes con diagnóstico confirmado de amiloidosis por transtiretina variante (54,8% hombres y 45,2% mujeres), 74,2% residentes de Argentina y 25,8% de Bolivia, con edades entre los 22 y 76 años. El 74,2% de los pacientes encuestados afirmaron haber tenido conocimiento de la presencia de la enfermedad en su familia al momento de ser diagnosticado; y el 83,9% afirmó haber tenido al menos un familiar que ha fallecido de alguna patología sin un diagnóstico certero.

El 58,1% de pacientes con amiloidosis afirmaron haber sido mal diagnosticados previamente, entre quienes al 33,3% se les diagnosticó trastornos mentales (depresión, trastornos psiquiátricos y bulimia); al 16,7%, patologías gastrointestinales (gastroenteritis, micosis gastrointestinal y colon irritable); a otro 16,7%, trastornos del sistema nervioso periférico (fibromialgia y hernia de disco); al 5,6%, cáncer; y a otro 5,6%, enfermedad vascular. Por otro lado, el 22,2% de los pacientes afirmaron que los médicos no conocían la enfermedad.

Se observó que el 91,3% de los pacientes argentinos fueron diagnosticados en su país de residencia, mientras que solo el 12,5% de los pacientes bolivianos encuestados pudieron lograrlo en su país (Gráfico 1).

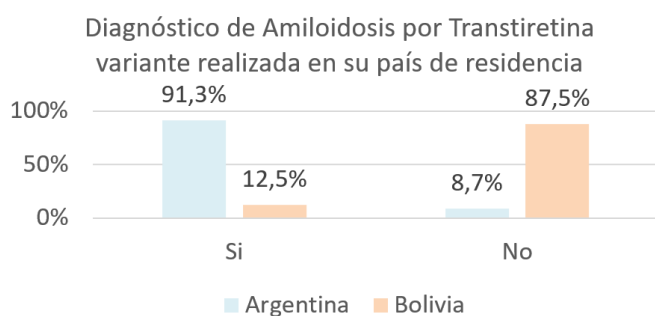


Gráfico 1. Diagnóstico de amiloidosis por transtiretina variante realizada en su país de residencia (Bolivia o Argentina), 2019.

Del 87,5% de los pacientes bolivianos que respondieron la encuesta, el 42,8% afirmaron que el principal motivo por el que viajaron a otro país fue porque no encontraron los métodos diagnósticos requeridos en su país (Gráfico 2).

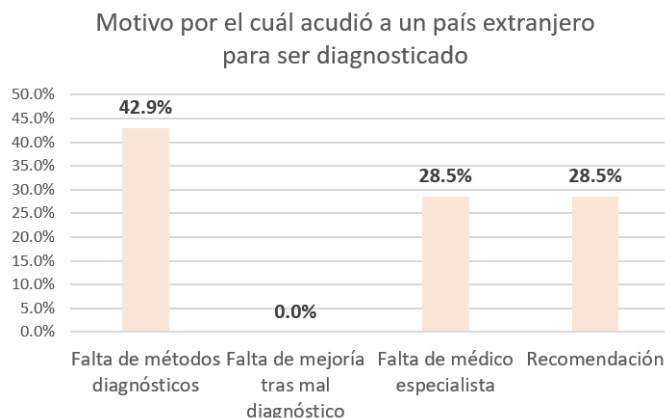


Gráfico 2. Motivos de pacientes bolivianos con ATTRv que afirmaron haber recurrido a otro país con mejores recursos diagnósticos para su enfermedad, 2019.

El 71% de los pacientes estudiados demoraron más de 6 meses en tener su diagnóstico de amiloidosis, de los cuales el 16,1% demoraron más de 5 años (Gráfico 3).

Tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta su Diagnóstico de ATTRv

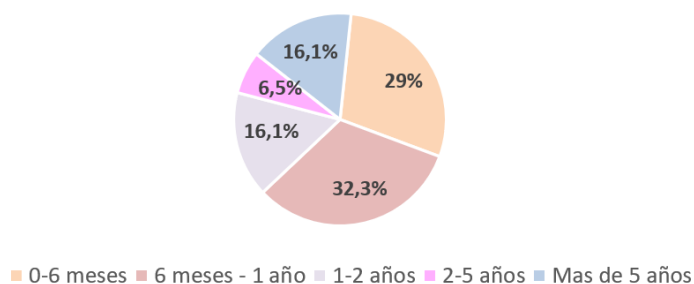


Gráfico 3. Tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico de ATTRv en pacientes de Bolivia y Argentina, 2019.

El 29% de los pacientes diagnosticados en un lapso de seis meses tenían conocimiento de la enfermedad en su núcleo familiar. Del 32,3% que fue diagnosticado en seis meses a un año, la totalidad de los pacientes recurrieron a otro país con mejores recursos diagnósticos, de los cuales el 85,7% tienen antecedentes de fatalidad de al menos un familiar que no obtuvo un diagnóstico.

De los pacientes que obtuvieron el diagnóstico en su país de residencia y tardaron entre 1-2 años, el 50% tenía conocimiento de la presencia de la enfermedad en su núcleo familiar, y un 25% presentó como antecedente la muerte de algún familiar con una patología no diagnosticada.

DISCUSIÓN

Se ha evidenciado la existencia de factores limitantes del diagnóstico oportuno de ATTRv en Bolivia y Argentina, principalmente los relacionados a la sospecha clínica inicial, al no contar con registros epidemiológicos ni seguimiento familiar, así como la dificultad de acceso a las pruebas diagnósticas en el caso de Bolivia. Esto corrobora que mantener un alto índice de sospecha es fundamental para ejecutar los métodos adecuados que permitirán un diagnóstico temprano de la enfermedad(20).

Destacamos que 83,9% de los pacientes afirmaron tener al menos un familiar fallecido sin un diagnóstico certero; al ser una enfermedad hereditaria podría tratarse de ATTRv que no fue diagnosticada a tiempo; en efecto, se enfrenta una enfermedad subdiagnosticada(9).

Los signos y síntomas de esta enfermedad son mayormente muy inespecíficos, por lo tanto, se debe mantener un alto grado de sospecha clínica al estudiar los cuadros que impliquen insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca en ausencia de factores de riesgo vascular y con polineuropatías(19,21). En este estudio hallamos entre los diagnósticos erróneos afecciones del sistema nervioso periférico y enfermedades vasculares; aunque el diagnóstico erróneo más frecuente fue trastornos mentales seguido de patologías gastrointestinales, además de cáncer.

Los pacientes bolivianos no suelen ser diagnosticados correctamente de ATTRv en su país de residencia, existen factores limitantes para el diagnóstico de amiloidosis en Bolivia que condujeron a los pacientes con esta enfermedad a buscar los métodos diagnósticos específicos requeridos para la enfermedad y a especialistas en amiloidosis en otro país. Se ha observado también que un gran porcentaje fue por recomendación familiar.

La gran mayoría de pacientes con amiloidosis (71%) que tardaron más de 6 meses en ser diagnosticados tienen mayor riesgo de avance de la patología y presencia de depósitos de amiloide que dañan los tejidos de forma paulatina hasta producir insuficiencia orgánica y la muerte consecuente (20). Por ello, es importante mejorar el diagnóstico precoz, y lograr la correcta identificación de la enfermedad para evitar daños que pueden ser prevenidos.

Todos los pacientes que tenían conocimiento de la presencia de la enfermedad en su núcleo familiar tuvieron un diagnóstico más temprano en relación con aquellos que no sospechaban de la misma. El conocimiento previo de tener familiares con amiloidosis es un requisito preventivo para el manejo de complicaciones, subdiagnóstico y errores en el diagnóstico (22). Por lo tanto, ignorar la existencia de la enfermedad dentro del núcleo familiar no ayuda al médico en la sospecha clínica, por el contrario, predispone a emitir diagnósticos erróneos, generación de complicaciones a través del tiempo, tal como se ha presentado en este estudio.

Se observó que a pesar de que el mayor porcentaje de los pacientes bolivianos tenía conocimiento de la presencia de la enfermedad en su núcleo familiar y la sospecha diagnóstica, tardaron entre 1-2 años en ser diagnosticados correctamente. Solamente el 29% de los pacientes fueron diagnosticados en un lapso de seis meses al ser conscientes de la presencia de la enfermedad en su núcleo familiar. El retraso se debe principalmente a la falta de métodos diagnósticos en Bolivia, motivo que impulsó a los pacientes a buscarlo en otro país con mejores recursos en esta área. Debemos tomar en cuenta que la correcta identificación tendrá consecuencias determinantes en la actitud hacia el paciente y sus familiares.

Actualmente se han desarrollado terapias específicas que pueden retrasar o estabilizar el depósito de la proteína amiloide, las cuales tienen más eficacia en fases iniciales, por lo que la ejecución diagnóstica precoz es preponderante(14,22). Asimismo, lo es conocer el subtipo de amiloidosis (19) porque los tratamientos disponibles dependen del tipo y de los órganos que han sido afectados, la edad y adherencia del paciente(13).

En conclusión, es imprescindible dar solución a los factores limitantes del diagnóstico precoz de ATTRv y responder a la necesidad de implementar registros epidemiológicos, estudios y seguimiento familiar de los casos diagnosticados, con el objetivo de realizar un diagnóstico temprano siendo este de vital importancia para la eficacia del tratamiento.

El estudio tuvo limitaciones debido a la poca cantidad de pacientes con diagnóstico de amiloidosis, la inexistencia de reportes epidemiológicos de la enfermedad en el Servicio Departamental de Salud de Bolivia y las limitantes inherentes a los estudios descriptivos.

En este estudio no se evaluó la facilidad de acceso a medicamentos que frenan adecuadamente el avance de la enfermedad, pero se constató verbalmente con los pacientes la necesidad de apoyo del gobierno para su obtención, principalmente debido a los altos costos, para un adecuado y oportuno tratamiento.

Fuentes de financiamiento: *Autofinanciado.*

Conflictos de intereses: *Ninguno*

Agradecimientos:

Dra. María Adela Aguirre, Dra. Elsa Mercedes Nucifora (Argentina): Validación de encuesta.

Dtve. Eddy Cossio Andía (Cochabamba-Bolivia): Orientación en la redacción y revisión crítica del artículo.

Dr. Alfredo Aramayo Álvarez (Cochabamba-Bolivia), Dr. Julio Cesar Luna (La Paz- Bolivia): Orientación en la construcción del protocolo.

Lic. Keyla Ledezma, Lic. Virginia Fernández (Cochabamba-Bolivia): Orientación en el proceso estadístico.

Sra. Florencia Braga Menemendez (Fundación Investigar - Argentina): Contacto de localización de pacientes con amiloidosis familiar residentes de Argentina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19 edición. Mc Graw Hill; 2015.
2. Cotran R. Patología Estructural y Funcional. Novena edición. Barcelona, España: Elsevier; 2015. 1408 p.
3. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, Semigran M, Rapezzi C. Addressing Common Questions Encountered in the Diagnosis and Management of Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 4 de abril de 2017;135(14):1357-77.
4. Culotta V, Moon JC. Amiloidosis cardiaca por transtiretina: antes una enfermedad monogénica minoritaria, ¿ahora una vía común en la insuficiencia cardiaca? *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 1 de octubre de 2016;69(10):888-9.
5. García Molestina J, Rodríguez Bolaños C, García Molestina J, Rodríguez Bolaños C. Amiloidosis cardiaca: estudio de caso y revisión bibliográfica. *Rev Costarric Salud Pública*. junio de 2019;28(1):74-82.
6. Rodríguez-Lagos FA, Sorlí JV, Calviño-Naveira MC, Capell NE, Rodríguez-Lagos FA, Sorlí JV, et al. Papel del médico de familia en el diagnóstico concomitante de mieloma y amiloidosis primaria en una misma paciente. Caso clínico. *Rev Médica Chile*. noviembre de 2018;146(11):1351-5.
7. Pueyo CL. High resolution melting en el diagnóstico de amiloidosis hereditaria por transtiretina. Análisis de bases poblacionales y búsqueda de casos en nuestro medio [Internet] [<http://purl.org/dc/dcmitype/Text>]. Universidad de Zaragoza; 2019 [citado 10 de mayo de 2020]. p. 1. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=258017>
8. López Rubiano MJ, Castro Méndez A, Algaba del Castillo J. Análisis descriptivo de diversos aspectos podológicos en pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar: serie de casos. *Rev Esp Podol*. 1 de julio de 2017;28(2):73-81.
9. A. Gracia Gutiérrez, E. Bueno Juana, C. Lahuerta Pueyo, S. Menao Guillén, J. Escota Villanueva, M.Á. Aibar Arregui. Presentación atípica de amiloidosis por transtiretina en un área no endémica. *Rev Clínica Esp*. abril de 2019;219(3):141-4.

- 10.** Alcalá Salgado MÁ, Hernández-Estrada S, Soto Abraham MaV, Torres-Pastrana J. Diagnóstico diferencial de amiloidosis primaria y familiar en un paciente con psoriasis. Reporte de caso. *Nefrol Latinoam.* 1 de abril de 2017;14(2):79-82.
- 11.** Paz Vargas J, Bustamante Venero L, Cotito Izquierdo A, Paucar Perez P, Benites Gamboa D. Amiloidosis de lengua asociado a mieloma múltiple: Reporte de caso. *Univ Ricardo Palma [Internet].* 2017 [citado 11 de mayo de 2020]; Disponible en: <http://repositorio.urp.edu.pe/handle/urp/1064>
- 12.** Nucifora E, Aguirre MA, Sorroche P, Saez MS, Boietti BR, Rocca JA, et al. Caracterización de la proteína amiloidogénica en un registro institucional de amiloidosis. *Rev Hematol.* 2018;22(2):144-50.
- 13.** García-Pavía P, Avellana P, Bornstein B, Heine-Suñer D, Cobo-Marcos M, Gómez-Bueno M, et al. Abordaje familiar en la amiloidosis cardiaca hereditaria por transtiretina. *Rev Esp Cardiol Engl Ed.* 1 de junio de 2011;64(6):523-6.
- 14.** González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol.* 1 de noviembre de 2017;70(11):991-1004.
- 15.** Magaña JJ, Arenas-Sordo M de la L, Gómez R. La electroforesis capilar como una nueva estrategia en la medicina y el diagnóstico clínico. *Rev Médica Chile.* julio de 2009;137(7):946-56.
- 16.** Sociedad Galaga de Medicina Interna. 057 Amiloidosis Familiar TTR: una enfermedad infradiagnosticada.E.I.G.A. [Internet]. [citado 13 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://meiga.info/documento.asp?sec=369&id=653>
- 17.** Bueno Juana E, Gracia Gutiérrez A, Melero Polo J, Roteta Unceta-Barrenechea A, Andrés Gracia A, Lahuerta Pueyo C, et al. Estudio descriptivo de la amiloidosis por transtiretina en un hospital de tercer nivel sin unidad de referencia. *Rev Clínica Esp [Internet].* 23 de marzo de 2021 [citado 1 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256521000692>
- 18.** Mendoza EFT. Amiloidosis. *Rev Médica Costa Rica Centroamérica.* 23 de marzo de 2015;72(614):159-62.
- 19.** García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón. *Rev Esp Cardiol.* 1 de septiembre de 2011;64(9):797-808.
- 20.** *AmyloidAware_Spanish.pdf [Internet].* [citado 28 de septiembre de 2019]. Disponible en: http://amyloidosisupport.org/AmyloidAware_Spanish.pdf
- 21.** Real de Asúa D, Costa R, Contreras MM, Gutierrez A, Filighedu MT, Armas M. Características clínicas de los pacientes con amiloidosis sistémicas en el periodo 2000- 2010. *Rev Clínica Esp.* 2013;213(4):186-93.
- 22.** Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, Milandri A, Gagliardi C, Bartolomei I, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev.* marzo de 2015;20(2):117-24.