



Abanico Veterinario. Enero-Diciembre 2022; 12:1-24. <http://dx.doi.org/10.21929/abavet2022.11>
Revisión de Literatura. Recibido: 15/04/2021. Aceptado:21/03/2022. Publicado: 11/06/2022. Clave: e2021-22.
<https://www.youtube.com/watch?v=WolwuHNITMQ>

Amiloidosis sistémica AA: un problema potencial de salud pública

Systemic amyloidosis AA: a potential public health problem

Meléndez-Soto Rosa ^{ID}

Departamento de Ciencias Veterinarias, Centro de Ciencias Agropecuarias, Universidad Autónoma de Aguascalientes, Av. Universidad #940, Ciudad Universitaria, C. P. 20131. Aguascalientes, Aguascalientes, México. E-mail: rmelende@correo.uaa.mx

RESUMEN

El objetivo de esta revisión es informar a los profesionales en salud animal, sobre la amiloidosis sistémica AA, un problema potencial de salud pública poco conocido en México, que puede derivarse del consumo de productos animales. Es difícil de diagnosticar, pues los signos clínicos dependen del tipo y localización del amiloide; y su fase terminal corresponde con un cuadro de insuficiencia renal. Consiste en la acumulación de un material proteico extracelular que puede originarse a partir de alrededor de 37 proteínas normales en los humanos y más de 15 en otros mamíferos acuáticos y terrestres, y en aves. Posee una estructura fibrilar característica en disposición β plegada que le confiere gran resistencia a agentes fisicoquímicos, que hace difícil su eliminación de los alimentos. Algunas amiloidosis, como el Alzheimer en humanos y el trastorno de disfunción cognitiva en los perros, son localizadas, pero la amiloidosis AA es sistémica y existe evidencia natural y experimental de que puede transmitirse intra e inter-especie cuando hay ingreso por vía oral, intravenosa o intraperitoneal de material amiloide en un individuo con una enfermedad inflamatoria crónica pre-existente u otros factores de riesgo, como la obesidad, lo que la convierte en un potencial problema de salud pública.

Palabras clave: Salud pública, inocuidad alimentaria, amiloidosis, inflamación crónica, insuficiencia renal.

ABSTRACT

The objective of this review is to inform animal health professionals about systemic amyloidosis AA, a little known potential public health problem in Mexico, which can result from the consumption of animal products. It is difficult to diagnose, since clinical signs depend on the type and location of the amyloid; and its terminal phase corresponds to renal failure. It consists of the accumulation of an extracellular proteinaceous material that can originate from about 37 normal proteins in humans and more than 15 in other aquatic and terrestrial mammals and in birds. It has a characteristic fibrillar structure in a β -folded arrangement that confers great resistance to physicochemical agents, which makes its eliminate from food difficult. Some amyloidosis, such as Alzheimer's disease in humans and cognitive dysfunction disorder in dogs, are localized, but AA amyloidosis is systemic and there is natural and experimental evidence that it can be transmitted intra- and interspecies when there is oral, intravenous or intraperitoneal entry of amyloid material in an individual with pre-existing chronic inflammatory disease or other risk factors, such as obesity, making it a potential public health problem.

Keywords: Public health, food safety, amyloidosis, chronic inflammation, renal insufficiency.



INTRODUCCIÓN

Las proteínas, además de construir los tejidos, son esenciales para el metabolismo y comunicación celular; su estructura tridimensional depende de cómo se pliegue la secuencia de aminoácidos que constituye su estructura primaria. La estructura gobierna la función y por eso algunas tienen cierta flexibilidad que les permite ajustarse a la tarea requerida; eso hace necesario contar con mecanismos que aseguren la producción, plegamiento y eliminación (en su caso), de proteínas defectuosas (Jucker & Walker, 2013).

Varias proteínas que son solubles bajo condiciones fisiológicas pueden sufrir cambios o conformacionales hacia una estructura molecular en disposición β plegada y posteriormente autoensamblarse en fibras extremadamente insolubles (Sipe *et al.*, 2012). Existen muchas enfermedades que se derivan de un plegamiento defectuoso de las proteínas. La amiloidosis es una de ellas y comprende una amplia gama de trastornos humanos y animales de muy diferente índole que tienen en común la infiltración de uno o varios tejidos con un acúmulo extracelular proteico, amorfo con una apariencia característica al microscopio electrónico; un patrón típico de difracción de rayos X, afinidad por la tinción rojo Congo y la producción de birrefringencia verde o amarilla, bajo la luz polarizada (Jucker & Walker, 2013; Sipe *et al.*, 2016; Benson *et al.*, 2018); aunque actualmente se conocen proteínas “tipo amiloide” que están asociadas a funciones biológicas importantes que van desde la memoria de largo plazo, la formación de gránulos de secreción de hormonas (Maji *et al.*, 2009; Rubel *et al.*, 2020), los cambios membranales en el óvulo y el espermatozoide que permiten la fertilización y otras no sólo en mamíferos; sino también en plantas y en células procariotas (Rubel *et al.*, 2020).

La palabra amiloide fue acuñada por Rudolph Virchow en 1854, luego que lo describió como un material similar al almidón (debido a que se tiñe con yodo), que se infiltraba en el hígado, riñón y corazón y que se encontraba a menudo en los exámenes *post mortem* (Gruys, 2004). Posteriormente se descubrió la naturaleza proteica del infiltrado y la microscopía electrónica reveló su estructura fibrilar.

En 1984, Glenner y Wong encontraron el mismo tipo de fibras en las placas de cerebros humanos con Alzheimer y de hámsteres infectados con Scrapie de manera experimental (Gruys, 2004).

Hasta la fecha, se han asociado 37 proteínas amiloidogénicas con aproximadamente 70 enfermedades humanas. Las más conocidas incluyen el Alzheimer, parkinson, diabetes tipo 2 y las encefalopatías espongiiformes (Rubel *et al.*, 2020). También con algunas formas de cáncer, como el mieloma múltiple y el plasmocitoma, tanto en humanos como en animales (Andrei & Wang, 2019, Kadota *et al.*, 2020, Tamura *et al.*, 2020).



Los datos clínicos señalan que las proteínas que constituyen el amiloide son diferentes, puesto que los depósitos han sido encontrados en muy distintos contextos patológicos y por eso se ha clasificado conforme a dos criterios, su distribución y a la proteína precursora (Rubel *et al.*, 2020). Pese a sus orígenes diversos, todos los depósitos de amiloide tienen una estructura básica común, que además comparte muchos cofactores; tales como el componente P del amiloide sérico, la apolipoproteína E y proteoglicanos del tipo heparan sulfato (Martin *et al.*, 2010; Benson *et al.*, 2018). Este isomorfismo en tan heterogéneo grupo de proteínas y enfermedades no tiene precedente y sugiere una patogénesis común (Martin *et al.*, 2010).

Cuando el amiloide está confinado en un área determinada del cuerpo, se conoce como amiloidosis localizada y cuando se encuentra en más de un tejido se conoce como amiloidosis sistémica (Sipe *et al.*, 2016). En la amiloidosis localizada, las fibrillas de amiloide se depositan en los órganos donde se produce la proteína precursora; por ejemplo: péptido amiloide A β y proteína Tau en el cerebro (Alzheimer) y polipéptido amiloide de los islotes de Langerhans o amilina y en el páncreas (diabetes tipo 2) (Westermarck *et al.*, 2011). En las amiloidosis sistémicas, los precursores son proteínas séricas, tales como porciones de inmunoglobulinas (amiloidosis AL), transtirretina (polineuropatía familiar amiloidótica) y b2-microglobulina (amiloidosis relacionada a diálisis), que circulan en sangre y se polimerizan para formar fibras amiloides que se depositan en varios órganos del cuerpo, excepto en el cerebro (Sipe *et al.*, 2012; Westermarck *et al.*, 2018).

El término amiloidosis actualmente se utiliza principalmente para las formas sistémicas de enfermedad en que los agregados definitivamente son patógenos; algunos tipos de amiloidosis tienen componentes genéticos conocidos, como: las amiloidosis familiares de los gatos abisinios y siameses (van der Linde *et al.*, 1997; Paltrineri *et al.*, 2015), de los perros Shar pei (Segev *et al.*, 2012) y la amiloidosis hereditaria por transtirretina en los humanos (Silva-Hernández *et al.*, 2020). También en los pollos (*Gallus gallus domesticus*), existe cierta predisposición a artropatía amiloide asociada a la estirpe, se presenta únicamente en ponedoras de huevo marrón (Ovelgöne, 2001).

Existen estudios observacionales en animales silvestres en cautiverio, que han reportado una alta prevalencia de amiloidosis: mono Rhesus (*Macaca mulatta*) (Blanchard *et al.*, 1986; Rice *et al.*, 2013, Leung *et al.*, 2019), guepardos (*Acinonyx jubatus*) (Papendick *et al.*, 1997; Zhang *et al.*, 2008; Franklin *et al.*, 2016), monos tití (*Callithrix jacchus*), macacos cola de cerdo (*Macaca nemestrina*) (Rice *et al.*, 2013; Hukkanen *et al.*, 2006), halcones de caza (Hampel *et al.*, 2009), berrendos (*Antilocapra americana*) (Martínez *et al.*, 2019), tejones (*Meles meles*) (Bianco *et al.*, 2020), caracales (*Caracal caracal*) (Greunz *et al.*, 2020); gorriones capuchinos del Japón (*Lonchura striata var. domestica*) (Nakano & Madarame, 2020) y tupayas (*Tupaia belangeri*) (Klein *et al.*, 2021)



Lo mismo ha sido observado en vida silvestre en especies como: zorros isleños (*Urocyon littoralis*) (Gaffney *et al.*, 2016), zorros rojos (*Vulpes vulpes*) (Rising *et al.*, 2017), gaviotas (*Larus argentatus*) (Jansson *et al.*, 2018) y ballenas de pico de Stejneger (*Mesoplodon stejnegeri*) (Nakagun *et al.*, 2019; Nakagun *et al.*, 2020), entre otros.

Dichas observaciones, sobre todo en los animales en cautiverio, han sugerido la posibilidad de transmisión de la enfermedad. Estudios experimentales (Sørby *et al.*, 2008; Murakami *et al.*, 2011; Murakami *et al.*, 2013; Murakami *et al.*, 2014; Murakami *et al.*, 2015) han permitido recoger evidencia de que la amiloidosis conocida como sistémica, efectivamente puede ser contagiosa intra e interespecies, y por ello constituye un riesgo para la salud pública.

Tojo *et al.*, (2005), encontraron una incidencia del 5% de amiloidosis renal (15/302) en bovinos faenados en el rastro, sin antecedentes de enfermedad; aunque se ha encontrado raramente; también se ha reportado amiloidosis sistémica AA en cerdos (Niewold *et al.*, 2005). En un país donde se consumen las vísceras de manera generalizada, el estudio de su presencia en el ganado de abasto cobra mayor importancia.

Clasificación de la amiloidosis

De las proteínas amiloidogénicas identificadas, en los humanos al menos 14 están asociadas con enfermedad sistémica (Westermarck *et al.*, 2018) y 19 con formas localizadas (Benson *et al.*, 2018). En los animales han sido identificadas 9, en condiciones normales; todas estas proteínas son solubles (Zhang *et al.*, 2008).

La nomenclatura aceptada es AX. Las proteínas fibrilares (amiloides) son designadas como proteínas A, seguidas de un sufijo que abrevia el nombre de la proteína precursora (X) (Cooper *et al.*, 2013); por ejemplo, en la amiloidosis AL, la L corresponde a cadenas ligeras de inmunoglobulinas (light chains), en el Alzheimer la amiloidosis es ATau, porque la proteína precursora se denomina *Tau*, la IAPP es la amiloidosis que se localiza en el páncreas de personas con diabetes tipo 2, pues el precursor es el polipéptido amiloide de los islotes (Sipe *et al.*, 2016). En el caso de la amiloidosis sistémica AA, se le denomina AA, porque la proteína generadora es el amiloide sérico A, una proteína de la fase aguda de la inflamación (Brunger *et al.*, 2020).

A los tipos de amiloidosis que tienen componentes genéticos y que anteriormente se les conocía como “familiares”, ahora se sugiere que se les llame hereditarias; un ejemplo del anterior es la amiloidosis hereditaria por transtiretina (hATTR). La proteína precursora es la prealbúmina transportadora de tiroxina y retinol cuya mutación causa una enfermedad



rara de carácter multisistémico en los seres humanos, que consiste en la deposición de amiloide principalmente en el sistema nervioso periférico y el corazón, provocando una neuropatía periférica autonómica y sensoriomotora progresiva y miocardiopatía restrictiva. Pueden afectarse también los ojos, riñones y sistema nervioso central ([Silva-Hernández et al., 2020](#)).

En el caso de los animales domésticos, la amiloidosis familiar (FA) es una enfermedad hereditaria que afecta a los gatos abisinios, y principalmente al riñón; la proteína precursora es el amiloide sérico ([Paltrinieri et al., 2015](#)). De manera similar la fiebre familiar del Shar-pei (FSF), es un desorden hereditario que ocurre hasta en un 23% de los animales de esta raza; se caracteriza por episodios recurrentes de fiebre de origen desconocido, que concurre con inflamación y dolor de los corvejones, del hocico, dolor abdominal, diarrea y anorexia. Se ha propuesto que la FSF predispone a la amiloidosis reactiva secundaria, al igual que en los humanos que sufren de fiebre Familiar Mediterránea ([Segev et al., 2012](#)). El análisis de 255 muestras de DNA procedentes de perros Shar pei reveló en los cromosomas 13 y 14, zonas asociadas tanto a la FSF como a la amiloidosis ([Olsson et al., 2013](#)).

La FSF es similar a la fiebre Familiar Mediterránea, enfermedad autoinflamatoria hereditaria relativamente común en personas originarias de la Cuenca Mediterránea Oriental, cuya complicación más grave es la amiloidosis AA ([Wekell et al., 2016](#)).

Cabe mencionar como un caso particular, la amiloidosis farmacológica, ocasionalmente aparecen amiloidomas en la piel, alrededor de las zonas de inyección de insulina en los diabéticos y en pacientes con VIH, por la administración de un péptido antirretroviral llamado enfurvitide ([Mollee et al., 2013](#); [D'Souza et al., 2014](#)).

Composición, características y patogenia

Independientemente de la proteína de origen, las moléculas de amiloide tienen estructura fibrilar no ramificada, con estructura secundaria en disposición β plegada, unidas por enlaces no covalentes que se forman tanto *in vivo* como *in vitro*. En la fibra amiloide las cadenas polipeptídicas repetidas están unidas transversalmente mediante puentes de hidrógeno intercatenarios; dos o más idénticos interactúan a través de cadenas laterales para formar las fibras características de alrededor de 8 a 12 nm de diámetro, que aparecen rígidas y sin ramificaciones al microscopio electrónico ([Martin et al., 2010](#); [Benson et al., 2018](#)).

En la mayoría de los depósitos de amiloide hay otros elementos, una glucoproteína denominada componente P y proteoglicanos del tipo heparan sulfato; factores del complemento C1q y C3; además puede haber varias apolipoproteínas, como la E9. ([Martin et al., 2010](#); [Benson et al., 2018](#); [Westermarck et al., 2018](#)).



Es importante enfatizar que una proteína no es una estructura estática. En un organismo vivo o incluso *in vitro*, una proteína se curva, gira y vibra; colisiona con muchas moléculas cada segundo, de tal manera que a lo que se llama estructura de la proteína es sólo el estado en que las interacciones energéticas entre los grupos de aminoácidos son más estables. Es esta danza molecular lo que da lugar a la conformación que puede actuar como “semilla” o núcleo amiloide, que cuando interactúa con las proteínas precursoras y se adhiere a ellas, va formando una fibra creciente (Martin *et al.*, 2010).

Debido a su estructura, estas proteínas además de insolubles se vuelven hidrofóbicas, no funcionales y resistentes a detergentes iónicos y algunas proteasas; además tienen afinidad a tinciones, como rojo Congo y tioflavina T (Rubel *et al.*, 2020; Picken, 2020).

En términos generales, una proteína puede cambiar a su estado amiloide, cuando un segmento expone los grupos amida -NH y C=O de su esqueleto, permitiéndoles acoplarse a través de puentes de hidrógeno con otras cadenas proteicas. Varias condiciones producen exposición del esqueleto de los grupos amida: desnaturalización de proteínas normalmente plegadas, sobreexpresión de una proteína que supera los mecanismos de reparación de proteínas a través de chaperonas y las envía a cuerpos de inclusión, ruptura de un péptido (tal como A β) desde una proteína plegada, o sobre producción de una proteína desordenada desde su origen (tal como Tau o IAPP) (Eisenberg & Jucker, 2012).

Las condiciones *in vivo* que promueven la formación de amiloide son:

- a) Un incremento en la concentración de la proteína precursora. La polimerización nucleada y formación de fibrillas son dependientes de la concentración de la proteína. La patogenia de algunas de las amiloidosis sistémicas (AA, AL, por ejemplo); involucra un incremento en la concentración plasmática de la proteína precursora (Westermarck *et al.*, 2018). En la amiloidosis sistémica AA, se requiere una fase pre-amiloide que se caracteriza por niveles elevados de amiloide sérico a (SAA), que pueden resultar de una infección bacteriana, viral, desórdenes autoinmunes, autoinflamatorios y metástasis; es decir, condiciones inflamatorias (Gursky, 2020).
- b) Mutaciones que desestabilizan las formas nativas de la proteína y permiten que los segmentos amiloidogénicos interactúen entre sí. Una gran proporción de amiloidosis sistémicas son hereditarias usualmente dependiendo de una mutación puntual que resulta en una sustitución de aminoácidos. Esto puede ser suficiente para desestabilizar las proteínas y predisponer su plegamiento defectuoso o, como en el caso de la transtirretina (TTR), hacen la estructura cuaternaria menos estable (Westermarck *et al.*, 2018).
- c) Exposición y/o generación *de novo* de segmentos amiloidogénicos a través de la escisión de la proteína nativa o translación aberrante.



- d) Condiciones termodinámicamente desestabilizantes, tales como modificaciones de temperatura o pH. La formación de amiloidomas por administración de insulina en los diabéticos parece que tiene que ver con las dos condiciones anteriores; Amdursky *et al.*, 2012 (Citados por D'Souza *et al.*, 2014), mostraron que la insulina puede autoensamblarse para formar un núcleo cristalino, del que posteriormente se desarrollan fibrillas y que dicho proceso se acelera por el ambiente ácido y la alta concentración de insulina.
- e) Deterioro del control de calidad del proteoma celular (proteostasis), que va ocurriendo con el envejecimiento. Muchas funciones celulares declinan, incluyendo la regulación de la síntesis, plegamiento, ensamblaje y degradación proteica. Es bien conocido que después de los 50 años se encuentran depósitos amiloides y que la proteostasis anormal está involucrada en proteopatías neuromusculares crónicas como el Alzheimer y la miositis por cuerpos de inclusión (Romani *et al.*, 2021). Las amiloidosis sistémicas ATTR y la AAPoAIV y algunas formas localizadas (atrio y vesículas seminales) están asociadas con el envejecimiento. La ATTR es una causa subdiagnosticada de falla cardíaca en adultos mayores. Con la edad el tetrámero de la TTR se vuelve menos estable y eso produce la liberación de intermediarios mal plegados que finalmente forman depósitos amiloides principalmente en el corazón de hombres mayores de 75 años (Picken, 2020).

Se puede resumir que, en algunas proteopatías, como el Alzheimer, el amiloide surge a partir del plegamiento defectuoso *de novo* y la modificación sostenida de proteínas endógenas; mientras que las enfermedades priónicas pueden ser de origen infeccioso; aunque también pueden ser genéticas o esporádicas. Un polímero de amiloide puede inmovilizar moléculas monoméricas de proteínas no amiloides de la misma secuencia y así crecer a través de un proceso de polimerización nucleada.

De manera similar a lo que ocurre en las enfermedades priónicas, se considera que la amiloidosis AA se transmite a través de un proceso de "seeding-nucleation" (Murakami *et al.*, 2015). En estos desórdenes, los agregados de proteínas forman lesiones características conocidas genéricamente como amiloide; el paso inicial para su formación es la agregación de monómeros en un "nido", "semilla" o núcleo, que actúa como el punto de origen del crecimiento fibrilar. Esta fibra individual crece cuando se van añadiendo monómeros que se añaden a los extremos libres. Cuando las fibras largas se rompen producen un mayor número de extremos libres. La formación del núcleo es el paso determinante del tiempo que tardará el proceso y puede ser acortado de semanas a días cuando se añaden cantidades diminutas de fibrillas preformadas, lo que se denomina "amyloid enhancing factor" (AEF) (Lundmark *et al.*, 2013).



La infectividad involucra la transferencia de semillas (priones), de un organismo a otro; mientras que las genéticas e idiopáticas parecen generarse de manera endógena (Jucker & Walker, 2013).

Con cualquiera de las circunstancias anteriores, la proteína amiloide comienza a acumularse de manera extracelular, ya sea de manera local o sistémica, en cuyo caso se deposita en órganos diversos, salvo el sistema nervioso central; a medida que se van acumulando, deterioran la función orgánica y se comienzan a presentar signos clínicos de acuerdo con su localización.

Los mecanismos de toxicidad no han sido completamente entendidos, pero se ha observado que en miocitos lisos alteran la adhesión celular (Bobylev *et al.*, 2021). En el caso de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, la translocación de fibrillas a las membranas celulares puede generar daño mitocondrial y desencadenar la apoptosis (Hashimoto *et al.*, 2003). Esto último también se ha observado *in vitro* en miocitos cardiacos en el caso de la amiloidosis AL (Shi *et al.*, 2010; Citados por Blancas & Ramírez, 2013).

Amiloidosis sistémica AA

Antecedentes

Las amiloidosis sistémicas culminan con la muerte alrededor de 6 meses después de su diagnóstico, hasta en un 20% de los pacientes y causan 1/1000 muertes en los países desarrollados donde continúan siendo un problema médico no resuelto (Scarpioni *et al.*, 2016). Las proteínas fibrilares se sintetizan en su forma nativa en una localización como el hígado o la médula ósea, se liberan a la circulación y finalmente se depositan en varios tejidos (Rising *et al.*, 2017).

En 1961, Benditt y Eriksen observaron una proteína “amiloide de origen desconocido” a partir de electroforesis en gel en casos de la llamada “amiloidosis secundaria”, por estar asociada a condiciones inflamatorias crónicas o recurrentes. Los anticuerpos preparados contra estas proteínas identificaron una pequeña proteína sérica de 104 aminoácidos que resultó ser el precursor de dichos depósitos de amiloide; al ser la primera proteína sérica de un tipo distinto a las inmunoglobulinas que se identificó como precursor de amiloide, se le llamó amiloide sérico A (SAA) (Sack *et al.*, 2018).

La amiloidosis sistémica AA, tiene distribución mundial, afecta principalmente los riñones y se produce por la agregación y deposición de la proteína AA, producto de la degradación del extremo N del amiloide sérico (SAA); una proteína de la fase aguda de la inflamación. Los riñones son los órganos que se afectan más tempranamente, aunque los signos clínicos, entre ellos la proteinuria, se desarrollan en etapas muy avanzadas de la enfermedad (Blank *et al.*, 2015).



Este trastorno afecta a menos del 5% de pacientes con inflamación crónica (Gursky, 2020). En el 90% de ellos se afecta el riñón y si el proceso inflamatorio concomitante no se controla, el daño progresa hasta la insuficiencia renal. En un estudio de Lachmann *et al.*, (2007) se observó que esto es más frecuente cuando la proteinuria por día es mayor de 500 mg y las concentraciones séricas de creatinina mayores de 1.5 mg/dL. En el 20% de pacientes se involucra el tracto gastrointestinal y se presenta diarrea y mala absorción. Con el acceso a la hemodiálisis y trasplante renal que ha incrementado la esperanza de vida, es más común que haya pacientes con afecciones digestivas. La gota amiloidótica, hepatomegalia, esplenomegalia y polineuropatías son hallazgos clínicos menos frecuentes (Van der Hilst, 2011).

Causas y factores de riesgo de la amiloidosis sistémica AA

La respuesta de la fase aguda de la inflamación comprende una serie de cambios muy importantes en los niveles de proteínas séricas, como la proteína C reactiva y el amiloide sérico. Ambas están presentes en la sangre de individuos sanos, aunque en niveles muy bajos (SAA: 20-50 µg/ml); Sin embargo, éstos pueden incrementarse tanto como mil veces en 24 horas después del inicio del evento, básicamente por su síntesis hepática *de novo*.

SAA normalmente es secretada por el hígado, aunque también por los macrófagos, células endoteliales y de músculo liso (Scarpioni *et al.*, 2016). Circula asociada a una lipoproteína de alta densidad, estimula la liberación de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-8 e IL-1b y a su vez, su producción es estimulada por IL-1, IL-5 y TNF; pero también por glucocorticoides y LPS (Brunger *et al.*, 2020).

No se conocen del todo las funciones de SAA, pero están asociadas a la modulación de la respuesta inmune, la homeostasis del colesterol y la señalización celular. Se considera que es importante por su habilidad de movilizar colesterol para la reparación celular. También interactúa con un amplio arreglo de otros ligandos diversos: colesterol, retinol, el proteoglicano heparán sulfato, iones metálicos, proteínas varias, etc. (Frame & Gursky, 2017).

En este tipo de amiloidosis se plantea la existencia de una fase preamiloide en que existe sobreproducción del amiloide sérico; ésta puede superar el control de la calidad de las proteínas extracelulares y el sistema de degradación (Blancas & Ramírez, 2013); sin embargo, se requiere más que niveles elevados de SAA como prerrequisito para desarrollar la enfermedad.

A continuación, se describen algunos de los factores de riesgo observados (tabla 1); aunque también se ha observado amiloidosis idiopática cuando no se encuentra enfermedad inflamatoria subyacente y la obesidad y el género femenino se han asociado.



Tabla No. 1 Factores de riesgo subyacentes a la amiloidosis sistémica AA en humanos

Factor de riesgo	Asociación	Presencia en México	Referencias
Genética: se han descrito 5 variantes de SAA: SAA 1 (en pacientes caucásicos) SAA 3 (en pacientes japoneses)	Hasta 5 veces más riesgo de presentación con variantes SAA 1	No determinada. Existe un trabajo en que ser de ascendencia mexicana resultó un factor de riesgo, pero fue para amiloidosis renal ALEC2 (Larsen <i>et al.</i> , 2016)	Van der Hilst, 2011 Sikora <i>et al.</i> , 2021
Edad	Proteostasis anormal después de los 50 años	12% de adultos mayores (INEGI, 2000)	Romani <i>et al.</i> , 2021
Obesidad	Induce inflamación crónica	30% de la población (Flores <i>et al.</i> , 2019)	Van der Heijden <i>et al.</i> , 2015; Westermarck <i>et al.</i> , 2018
Enfermedades inflamatorias subyacentes	Artritis reumatoide	67% de casos	0.8% de la población adulta (Galindo <i>et al.</i> , 2013)
	Infecciones cutáneas por abuso crónico de narcóticos		2.5 millones de consumidores de alguna droga (ENCODAT, 2016)
	HIV		33 nuevos contagios/día (CONASIDA 2021)
	Tuberculosis		16,913 casos en 2016 (Flores <i>et al.</i> , 2019)
	Fiebre Familiar Mediterránea y otras enfermedades autoinflamatorias		Sin diagnóstico
Niveles sanguíneos de amiloide sérico A (>155 mg/dL)	17.7 más riesgo de muerte		Van der Hilst, 2011; Lachmann <i>et al.</i> , 2007; Blank <i>et al.</i> , 2015, Blank <i>et al.</i> , 2018
Otros marcadores:	Asociados a procesos inflamatorios crónicos y daño renal*		Van der Hilst, 2011
Duración de niveles elevados de SAA			Van der Heijden <i>et al.</i> , 2015
Niveles séricos de creatinina >1.5 mg/dL			Lachmann <i>et al.</i> , 2007
Proteína C reactiva			
Proteinuria >500 mg/día			
Consumo de productos de origen animal con amiloide	5% en bovinos de matadero (Japón), 1.03% (ganado sueco) y 15.2% (ganado italiano, incluyendo muestras de músculo)	No se ha determinado	Tojo <i>et al.</i> , (2005) Rising <i>et al.</i> , (2021)

*El síndrome nefrótico es un cuadro terminal de la enfermedad

Patogenia de la amiloidosis sistémica AA

Se considera una fase preamiloide en que existe un incremento del amiloide sérico (proteína precursora), debido a procesos inflamatorios subyacentes u otras condiciones



(como la obesidad) ([Westermarck et al., 2018](#)). Experimentalmente se ha observado que el tiempo en que se desarrolla la enfermedad, se acorta dramáticamente cuando los animales son estimulados con inyecciones de células, mezclas homogéneas o extractos de cualquier tejido que contenga amiloide. Los componentes activos de estas distintas preparaciones se denominan: factores facilitadores de amiloide (AEF) y se sabe que pueden funcionar como “semillas” para la formación de fibras ([Lundmark et al., 2005](#)).

Algunas de las proteínas naturalmente crecen a partir de una “semilla” de otra; en el caso del SAA, la apoproteína A-II en los ratones (Yan *et al.*, 2007; Citado por [Sack et al., 2018](#)). Incluso fibras preformadas pueden actuar como núcleo para la formación de amiloide *in vitro* y amiloide AA y fibras sintéticas similares; también pueden servir para su formación *in vivo*. [Lundmark et al., \(2005\)](#) realizaron un estudio en ratones a los que inocularon tres proteínas que naturalmente son fibrilares: seda de *Bombyx mori*, Sup35 de *Saccharomyces cerevisiae* y curli de *Escherichia coli*. Todas las proteínas tuvieron la capacidad de acelerar el proceso de formación de amiloidosis AA que está bien estudiado en modelos animales en que se inyecta de manera repetida AgNO₃.

Para que el SAA se incorpore a una fibra amiloide, se requieren dos procesos: primero, el extremo C-terminal debe escindirse de la molécula para adoptar la configuración β plegada, y en el segundo proceso SAA sufre endocitosis mediada por clatrina por los macrófagos y es transportado a sus lisosomas. Entonces ocurre una reorganización estructural a pH 4.3 con o sin proteólisis por catepsina B. Bajo condiciones normales, sería completamente degradado; sin embargo, en los pacientes con amiloidosis esto no ocurre. Después de la deposición de los intermediarios acumulados en el espacio extracelular se unen varios elementos a la fibrilla y le confieren resistencia: glicosaminoglicanos, la glicoproteína plasmática conocida como componente P, que es un miembro de la familia proteica de las pentraxinas (como la proteína C reactiva), y componentes lipídicos ([Van der Hilst, 2011](#); [Sack et al., 2018](#)).

A menudo se detectan macrófagos asociados estrechamente con el amiloide y hay evidencia de que están involucrados tanto en su formación como degradación, dado que sintetizan una amplia gama de proteasas ([Van der Hilst, 2011](#); [Lundmark et al., 2013](#)).

También se ha observado que la destrucción de los macrófagos (con una inyección de clodronato, un biofosfonato); en modelos murinos para la formación de amiloide AA a través de AEF y AgNO₃, retrasó la formación de éste. El hallazgo de amiloide intracelular en los macrófagos también sugiere que el proceso de “seeding nucleation”, efectivamente inicia allí ([Lundmark et al., 2013](#)).



El hecho de que la aparición de la amiloidosis AA pueda acelerarse por fibras derivadas de proteínas no relacionadas, que normalmente son no patógenas, indica que factores ambientales pueden ser factores de riesgo importantes. Además del AEF, la higiene deficiente o los estímulos al sistema inmune por vacunaciones repetidas, también podrían ser importantes (Murakami *et al.*, 2013). Como ya se mencionó, Westermarck *et al.*, (2018), observaron similitudes a la transmisión de los priones y enfatizaron el proceso de formación del núcleo como central; tal mecanismo podría ser el factor subyacente a la transmisión de AA entre animales en cautiverio (Ranlov 1967; citado por Sack *et al.*, 2018).

Amiloidosis AA en animales y transmisión intra e interespecie

La amiloidosis AA ocurre de manera espontánea en muchas especies de aves y mamíferos, pero la prevalencia varía considerablemente aún entre subgrupos de la misma especie (Rising *et al.*, 2017). Al igual que en los priones, se ha observado la transmisión en bovinos, aves, ratones y chitas (Murakami *et al.*, 2014).

Uno de los primeros estudios que sugirió la posibilidad de transmisión interespecie fue el de Papendick *et al.*, (1997), quienes a partir de los datos de necropsia de 141 chitas procedentes de 38 zoológicos distintos, observaron una prevalencia de amiloidosis sistémica AA del 20% en animales que murieron antes de 1990, que se incrementó a un 70% en 1995. Posteriormente, Zhang *et al.* (2008) identificaron el amiloide AA a través de inmunohistoquímica en hígados, y posteriormente en heces a través de Western blot. De estos resultados, se presumió que las proteínas fecales podrían estar involucradas en la propagación de la amiloidosis; lo que fue comprobado en ratones inoculados con dicho material por vía intravenosa y también se observó que las fibrillas de heces presentaban mayor capacidad de transmisión.

En muchas otras especies en cautiverio se ha observado una prevalencia alta. Martínez *et al.* (2019), reportaron el 77% en una población de berrendos (*Antilocapra americana*) del zoológico de Columbus, a partir de animales cuyas necropsias se realizaron entre 1997 y 2016, y concluyeron que en este caso los problemas inflamatorios subyacentes fueron haemoncosis y neumonía.

En otras especies, como en el caso de los tejones (*Meles meles*) (Bianco *et al.*, 2020), debido a su frecuencia, también se ha concluido que debe incluirse en los diagnósticos diferenciales de enfermedades consuntivas.

En Europa se revisaron 9 casos en caracales (*Caracal caracal*) (Greunz *et al.*, 2020), todos los animales presentaron amiloidosis renal, aunque sólo se confirmó por inmunohistoquímica un caso de amiloidosis sistémica AA. En el estudio concluyeron que



debido al parentesco de los animales, el problema podría estar asociado a la genética y que dada la prevalencia, debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial de problemas renales.

Se ha comprobado experimentalmente una relación entre enfermedad y amiloidosis AA: con inflamación subcutánea en ratones y hámsteres, enfermedad alveolar hidatídica en ratones e infección por *Opisthorchis viverrini* y *Enterococcus faecalis* en pollos (Brunger *et al.*, 2020).

Algunas investigaciones han considerado los factores de riesgo. En el Oregon National Primate Research Center, se utilizaron datos de manera retrospectiva, de los macacos (*Macaca mulatta*) que murieron en 5 años (n=3061), con el objetivo de identificar factores de riesgo que permitieran predecir el desarrollo de amiloidosis AA antes de la aparición de signos clínicos, y explorar potenciales nuevos marcadores de la enfermedad para utilizarlos a gran escala (Leung *et al.*, 2019). Se encontró una prevalencia de amiloidosis sistémica del 9.2% y se observó que la colitis crónica, adenocarcinoma gastrointestinal, endometriosis y osteoartritis, entidades caracterizadas por inflamación crónica y sistémica, fueron los principales factores de riesgo; le siguieron traumatismo, número de preñeces y diarrea no asociada con colitis. También se observaron niveles circulantes de amiloide sérico A, triglicéridos y rango triglicéridos: HDL; así como niveles más bajos de HDL y LDL menores que en los controles sanos. Estos resultados son consistentes con los hallazgos en inflamación crónica de alteración del metabolismo de las lipoproteínas y SAA.

En animales en vida silvestre, también se han encontrado datos importantes, el zorro de las islas (*Urocyon littoralis*), que se localiza en el Archipiélago del Norte, frente a las costas de California; en estas islas coexisten animales en vida libre y en cautiverio. Se realizó un estudio con los datos de necropsia de 321 animales que murieron entre 1987 y 2010; la prevalencia de amiloidosis fue del 34% (109/321). En el 83.5% de los casos de amiloidosis se encontró evidencia de inflamación crónica. Las lesiones macroscópicas más comunes fueron la esplenomegalia, macroglosia y palidez; así como apariencias de cera de los riñones en los casos más severos. El 29% de los animales murieron por amiloidosis renal.

Se pudieron estudiar algunos factores de riesgo y se encontró que los animales en cautiverio tuvieron una prevalencia significativamente más alta (59% vs. 27%). También se observó un mayor riesgo en los zorros hembra y en ciertas subespecies. Esto último podría ser un factor asociado al tipo de SAA, como en el caso de otras especies (Gaffney *et al.*, 2016).

En mamíferos marinos, se realizó un estudio dando seguimiento a animales varados en la costa de Hokkaido, Japón entre 2013 y 2018; en 2 de 3 ballenas de Stegnejer



(*Mesoplodon stejnegeri*) se diagnosticó amiloidosis sistémica AA, asociada con la parasitosis renal por *Crassicauda* sp.; también se observó ligera esplenomegalia y hepatomegalia y la afectación más importante en riñón y tracto gastrointestinal. Se considera que estos cetáceos, como se ha observado en otras especies, podrían tener cierta predisposición genética a la amiloidosis (Nakagun *et al.*, 2019).

Se han elaborado modelos animales para producir la amiloidosis sistémica AA. Inicialmente se observó que la exposición repetida de ratones a estímulos inflamatorios, tales como inyecciones subcutáneas de nitrato de plata, adyuvante completo de Freund, caseína o lipopolisacárido, puede inducir la enfermedad en varias semanas; pero este periodo puede acortarse si se administra un factor facilitador de la amiloidosis (Amyloid-enhancing factor, AEF). Las fibrillas de amiloide AA, de amiloide AL y extracto de cerebro con Alzheimer, pueden funcionar como AEF. El trabajo de Murakami *et al.*, (2011) en que se indujo la amiloidosis sistémica AA de manera experimental después de observar que las lesiones de pododermatitis en que se encontraba frecuentemente una infección por *Staphylococcus aureus*, permite comprender parte de la patogenia de la enfermedad.

Se inoculó una solución intravenosa de material fibrilar de amiloide AA procedente de riñones de bovino Holstein friesian con amiloidosis sistémica a conejos a los que previamente se indujeron lesiones de pododermatitis; se concluyó que la presencia de *S. aureus* fue muy eficiente en el desarrollo de la amiloidosis y que la presencia de la pododermatitis también la favoreció. Los conejos sin lesiones no desarrollaron la enfermedad. Hallazgos similares se han encontrado en aves acuáticas en que se observó una prevalencia de amiloidosis del 78.4% en cisnes (*Cygnus olor*) y una frecuencia muy elevada (96.3%) de una condición inflamatoria conocida como bumblefoot (Tanaka *et al.*, 2008), que es una condición inflamatoria crónica del metatarso plantar y/o los parches digitales de las patas de las aves.

Diagnóstico

La amiloidosis puede presentarse con cuadros clínicos desconcertantes, dependiendo de los órganos involucrados. En el caso de los seres humanos, la amiloidosis localizada suele tener presentación periorbital, nasofaríngea, pulmonar y/o bronquial, cutánea, gastrointestinal y urinaria; así como en nódulos linfáticos. También se puede presentar inicialmente fatiga y adelgazamiento y posteriormente signos de acuerdo con los órganos involucrados. Ya se ha comentado que en la amiloidosis sistémica, el cuadro final corresponde con proteinuria de rango nefrótico (Mollee *et al.*, 2013).

En todos los casos, debe considerarse el fenotipo del paciente y comenzar con la búsqueda de enfermedades asociadas o inflamación crónica; sin embargo, la asociación no siempre es evidencia de causalidad. Para el caso de la amiloidosis AA, dado que generalmente está presente la inflamación, idealmente deberían medirse los niveles de



SAA; sin embargo, es un ensayo que no está disponible de manera rutinaria y la proteína C reactiva puede ser un marcador adecuado si se utiliza en mediciones seriadas ([Mollee et al., 2013](#)).

El diagnóstico de la amiloidosis requiere la identificación de los depósitos amiloides en muestras de tejido; en el caso de los animales, generalmente es un diagnóstico *post mortem*. En los humanos, para evitar procedimientos muy invasivos, se utiliza la aspiración de grasa abdominal, aunque su sensibilidad es limitada ([Mollee et al., 2013](#)). La tinción de Rojo Congo en conjunción con microscopía de luz polarizada, es el primer método histológico empleado para confirmar su presencia; posteriormente sigue la clasificación del subtipo a través de inmunohistoquímica de los principales precursores; sin embargo, en ocasiones no resulta tan específica y puede generar falsos positivos; además de que es una técnica semicuantitativa. De manera más reciente se ha utilizado la microdissección laser, cromatografía líquida, seguida de espectrofotometría de masas. Este método tiene una sensibilidad y especificidad altas; además de que se requieren cantidades mínimas de muestras.

Ya existe evidencia de que la sensibilidad y especificidad de la microdissección laser, la cromatografía líquida y la espectrofotometría de masas es adecuada para detectar amiloidosis con muy pequeñas cantidades de tejido y no sólo los precursores del amiloide, sino también las proteínas asociadas ([Kadota et al., 2020](#)).

A pesar de que esta técnica se está convirtiendo en el método de elección para tipificar el amiloide, la aplicación de métodos inmunológicos continúa siendo clínicamente útil. Se requiere precaución y experiencia, así como conocimiento de las limitaciones de cada método para interpretar adecuadamente los resultados ([Picken, 2020](#)) y clasificar la enfermedad para saber si es o no tratable, tanto en los seres humanos como en los animales.

[D'Souza et al., \(2014\)](#), utilizaron la espectrofotometría de masas para identificar los componentes de los depósitos amiloides reportados en 52 pacientes a los que se había administrado insulina o efurvitide. De la misma manera, [Ogawa et al., \(2020\)](#), pudieron identificar 12 de 13 precursores, incluyendo el amiloide sérico, transtirretina e inmunoglobulinas, con dicha técnica; éstas fueron cuantificadas a pesar de que los resultados por inmunohistoquímica no fueron concluyentes.

En animales también se ha utilizado la microdissección laser para la toma de muestras y su procesamiento, a través de la cromatografía líquida y la espectrofotometría de masas para diagnosticar amiloidosis AL. En un estudio de casos de 15 perros y 2 gatos; en 11 no pudo la enfermedad ser diagnosticada por inmunohistoquímica, esto ocurre porque en ocasiones se utilizan anticuerpos de origen humano. Se ha observado que la utilización de una combinación de anticuerpos puede mejorar la sensibilidad de la prueba.



En este estudio, el 100% de los casos pudo diagnosticarse a través de la cromatografía líquida y la espectrofotometría de masas (Kadota *et al.*, 2020).

CONCLUSIONES

No existen reportes en México sobre amiloidosis sistémica AA en animales silvestres ni domésticos. Al ser una enfermedad de diagnóstico difícil y signos clínicos inespecíficos, es probable que sea subdiagnosticada. En la revisión realizada sólo se encontró un reporte sobre amiloidosis renal ALEC2, que se realizó en el sudoeste de los Estados Unidos, en que se encontró que el 54% de los diagnósticos estaban asociados a la raza (mexico-americanos). En la población mexicana están presentes otros factores de riesgo como enfermedades inflamatorias crónicas, obesidad y/o edad avanzada. Dado que en México se consumen una gran cantidad de productos de origen animal, incluidas las vísceras y está comprobada la transmisión de la enfermedad inter-especies, se considera muy importante para la salud pública, despertar el interés en el estudio de la amiloidosis sistémica AA.

LITERATURA CITADA

- ANDREI M, Wang JC. 2019. Cutaneous light chain amyloidosis with multiple myeloma: A concise review. *Hematology/oncology and stem cell therapy*.12(2):71–81. <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2018.09.003>
- BENSON MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva M, Sekijima Y, Sipe JD, Westermarck P. 2018. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid: the international journal of experimental and clinical investigation: the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 25(4):215–219. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>
- BIANCO C, Sánchez-Cordón PJ, Verin R, Godinho A, Weyer U, Lesellier S, Spiropoulos J, Floyd T, Everest D, Núñez A. 2020. Investigation into the Pathology of Idiopathic Systemic Amyloidosis in Four Captive Badgers (*Meles meles*). *Journal of comparative pathology*.176:128–132. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2020.02.012>
- BLANCAS-MEJÍA LM, Ramirez-Alvarado M. 2013. Systemic amyloidoses. *Annual review of biochemistry*. 82:745–774. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-072611-130030>
- BLANCHARD JL, Baskin GB, Watson EA. 1986. Generalized amyloidosis in rhesus monkeys. *Veterinary pathology*. 23(4): 425–430. <https://doi.org/10.1177/030098588602300412>
- BLANK N, Hegenbart U, Lohse P, Beimler J, Röcken C, Ho AD, Lorenz HM, Schönland SO. 2015. Risk factors for AA amyloidosis in Germany. *Amyloid*. 22(1): 1–7. <https://doi.org/10.3109/13506129.2014.980942>



BLANK N, Hegenbart U, Dietrich S, Brune M, Beimler J, Röcken C, Müller-Tidow C, Lorenz HM, Schönland SO. 2018. Obesity is a significant susceptibility factor for idiopathic AA amyloidosis. *Amyloid*. 25(1):37–45. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1429391>

BOBYLEV AG, Fadeev RS, Bobyleva LG, Kobyakova MI, Shlyapnikov YM, Popov DV, Vikhlyantsev IM. 2021. Amyloid Aggregates of Smooth-Muscle Titin Impair Cell Adhesion. *International journal of molecular sciences*. 22(9):4579. <https://doi.org/10.3390/ijms22094579>

BREILLAT P, Pourcher V, Deshayes S, Buob D, Cez A, Michel P A, Boffa J J, Langlois V, Gâteau G, Georgin-Lavialle S. 2021. AA Amyloidosis in the Course of HIV Infection: A Report of 19 Cases Including 4 New French Cases and a Comprehensive Review of Literature. *Nephron*. 145(6): 675–683. <https://doi.org/10.1159/000516982>

BRUNGER AF, Nienhuis H, Bijzet J, Hazenberg B. 2020. Causes of AA amyloidosis: a systematic review. *Amyloid*. 27(1): 1–12. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1693359>

CONASIDA (Consejo Nacional para la prevención y control del SIDA). 2021. Sistema de vigilancia epidemiológica de VIH. Informe histórico Día mundial VIH 2021. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/685220/VIH-Sida__D_a_Mundial_2021.pdf

COOPER C, Bilbao J E, Said S, Alkhateeb H, Bizet J, Elfar A, Davalos O, Meza AT, Hernandez G T. 2013. Serum amyloid A renal amyloidosis in a chronic subcutaneous ("skin popping") heroin user. *Journal of Nephropathology*. 2(3): 196–200. <https://doi.org/10.12860/JNP.2013.31>

D'SOUZA A, Theis JD, Vrana JA, Dogan A. 2014. Pharmaceutical amyloidosis associated with subcutaneous insulin and enfuvirtide administration. *Amyloid*. 21(2): 71–75. <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.876984>

EISENBERG D, Jucker M. 2012. The amyloid state of proteins in human diseases. *Cell*. 148(6):1188–1203. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.022>

ENCODAT (Encuesta Nacional de consumo de drogas, alcohol y tabaco). 2016. Encuesta nacional de consumo de drogas, alcohol y tabaco 2016-2017. Pp.1. https://www.gob.mx/cms/uploads/ATTACHMENT/file/234856/CONSUMO_DE_DROGA_S.pdf

FLORES RODRÍGUEZ J, Rivera Franco MM, Apodaca Cruz Á, Saldaña Montaña MC, Urbalejo Cenicerros VI, Meneses García A, Herrera Gómez A, Perez Camargo DA, Sevilla González ML. 2019. Incidence and characteristics of metabolic syndrome in patients of the National Cancer Institute of Mexico. *Nutrición hospitalaria*. 36 (6):1296–1299. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.02395>



FLORES-TREVIÑO S, Rodríguez-Noriega E, Garza-González E, González-Díaz E, Esparza-Ahumada S, Escobedo-Sánchez R, Pérez-Gómez HR, León-Garnica G, Morfín-Otero R. 2019. Clinical predictors of drug-resistant tuberculosis in Mexico. *PLoS ONE* 14(8): e0220946. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220946>

FRAME NM, Gursky O. 2017. Structure of serum amyloid A suggests a mechanism for selective lipoprotein binding and functions: SAA as a hub in macromolecular interaction networks. *Amyloid*. 24(1): 13-14 <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1270930>

FRANKLIN AD, Schmidt-Küntzel A, Terio KA, Marker LL, Crosier AE. 2016. Serum Amyloid A Protein Concentration in Blood is Influenced by Genetic Differences in the Cheetah (*Acinonyx jubatus*). *The Journal of heredity*. 107(2): 115–121. <https://doi.org/10.1093/jhered/esv089>

GAFFNEY PM, Witte C, Clifford DL, Imai DM, O'Brien TD, Trejo M, Liberta F, Annamalai K, Fändrich M, Masliah E, Munson L, Sigurdson CJ. 2016. Systemic Amyloid A Amyloidosis in Island Foxes (*Urocyon littoralis*): Severity and Risk Factors. *Veterinary pathology*. 53(3):637–647. <https://doi.org/10.1177/0300985815604725>

GALINDO SRM, Peniche OG, Herrera RJ, Gryzbowski E. 2013. Estimación de la prevalencia de artritis reumatoide en México. *Value in health. ISPOR 16TH Annual European Congress Research abstracts*. 16 (7): A719. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2235>

GURSKY O. 2020. Structural Basis for Vital Function and Malfunction of Serum Amyloid A: an Acute-Phase Protein that Wears Hydrophobicity on Its Sleeve. *Current atherosclerosis reports*. 22(11): 69. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-00888-y>

GREUNZ EM, Lemberger K, Catinaud J, Chenet B, Linke RP, Bräsen JH, Schmitz J, Bertelsen MF. 2020. AMYLOIDOSIS IN CARACALS (*CARACAL CARACAL*). *Journal of zoo and wildlife medicine*. 51(1):202–209. <https://doi.org/10.1638/2019-0005>

GRUYS E. 2004. Protein folding pathology in domestic animals. *Journal of Zhejiang University-Science*. 5(10):1226–1238. <https://doi.org/10.1631/jzus.2004.1226>

HAMPEL MR, Kinne J, Wernery U, Pospischil A, Kellermann J, Linke RP. 2009. Increasing fatal AA amyloidosis in hunting falcons and how to identify the risk: a report from the United Arab Emirates. *Amyloid*. 16(3):122–132. <https://doi.org/10.1080/13506120903090759>

HASHIMOTO M, Rockenstein E, Crews L, Masliah E. 2003. Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuromolecular medicine*. 4:21–35. <https://doi.org/10.1385/NMM:4:1-2:21>

HUKKANEN RR, Liggitt HD, Anderson DM, Kelley ST 2006. Detection of systemic amyloidosis in the pig-tailed macaque (*Macaca nemestrina*). *Comparative medicine*. 56(2): 119–127. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16639979/>



INEGI (Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática). 2020. Comunicado de prensa número 24/21. 25 de enero de 2021. Pp. 2.

https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/ResultCenso2020_Nal.pdf

JANSSON DS, Bröjer C, Neimanis A, Mörner T, Murphy, CL, Otman F, Westermark P. 2018. *Post mortem* findings and their relation to AA amyloidosis in free-ranging Herring gulls (*Larus argentatus*). *PLoS ONE*. 13(3): e0193265.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193265>

JUCKER M, Walker LC. 2013. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*: 501(7465):45–51.

<https://doi.org/10.1038/nature12481>

JUNG O, Haack HS, Buettner M, Betz C, Stephan C, Gruetzmacher P, Amann K, Bickel M. 2012. Renal AA-amyloidosis in intravenous drug users--a role for HIV-infection?. *BMC nephrology*. 13: 151. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-13-151>

KADOTA A, Iwaide S, Miyazaki S, Mitsui I, Machida N, Murakami T. 2020. Pathology and Proteomics-Based Diagnosis of Localized Light-Chain Amyloidosis in Dogs and Cats. *Veterinary pathology*. 57(5): 658–665. <https://doi.org/10.1177/0300985820934113>

KHELLAF G, Benziane A, Kaci L, Benabadji M. 2022. AA renal amyloidosis: Clinical observations over 20 years. *Clinical nephrology*. 97:167-172.

<https://doi.org/10.5414/CN110577>

KLEIN A, Radespiel U, Felmy F, Brezina T, Ciurkiewicz M, Schmitz J, Bräsen JH, Linke R, P, Reinartz S, Distl O, Beineke A. 2021. AA-amyloidosis in captive northern tree shrews (*Tupaia belangeri*). *Veterinary pathology*. <https://doi.org/10.1177/03009858211066847>

LACHMANN HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. 2007. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *The New England journal of medicine*. 356(23): 2361–2371.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa070265>

LARSEN CP, Beggs ML, Wilson JD, Lathrop SL. 2016. Prevalence and organ distribution of leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis (ALECT2) among decedents in New Mexico. *Amyloid*. 23(2): 119–123. <https://doi.org/10.3109/13506129.2016.1145110>

LEUNG ET, Raboin MJ, McKelvey J, Graham A, Lewis A, Prongay K, Cohen AM, Vinson A. 2019. Modelling disease risk for amyloid A (AA) amyloidosis in non-human primates using machine learning. *Amyloid*. 26(3): 139–147.

<https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1625038>



LIN X, Watanabe K, Kuragano M, Tokuraku K. 2021. Aggregation of Mouse Serum Amyloid A Protein Was Promoted by Amyloid-Enhancing Factors with the More Genetically Homologous Serum Amyloid A. *International journal of molecular sciences*. 22(3):1036. <https://doi.org/10.3390/ijms22031036>

LUDLAGE E, Murphy CL, Davern SM, Solomon A, Weiss DT, Glenn-Smith D, Dworkin S, Mansfield KG. 2005. Systemic AA amyloidosis in the common marmoset. *Veterinary pathology*. 42(2):117–124. <https://doi.org/10.1354/vp.42-2-117>

LUNDMARK K, Westermark G T, Olsén A, Westermark P. 2005. Protein fibrils in nature can enhance amyloid protein A amyloidosis in mice: Cross-seeding as a disease mechanism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102 (17): 6098–6102. <https://doi.org/10.1073/pnas.0501814102>

LUNDMARK K, Vahdat Shariatpanahi A, Westermark GT. 2013. Depletion of spleen macrophages delays AA amyloid development: a study performed in the rapid mouse model of AA amyloidosis. *PloS ONE*. 8(11):e79104. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079104>

MAJI SK, Perrin MH, Sawaya MR, Jessberger S, Vadodaria K, Rissman RA, Singru PS, Nilsson KP, Simon R, Schubert D, Eisenberg D, Rivier J, Sawchenko P, Vale W, Riek R. 2009. Functional amyloids as natural storage of peptide hormones in pituitary secretory granules. *Science*. 325(5938): 328–332. <https://doi.org/10.1126/science.1173155>

MARTIN DJ, Randles EG, Ramirez-Alvarado M. 2010. Fibril structure and fibrillogenesis. En: Gertz M.A. y Rajkumar S.J. *Amyloidosis: Diagnosis and treatment* 1ª edición. Humana Press. Pp.2. ISBN: 978-1-60761-631-3. <https://doi.org/10.1007/978-1-60761-631-3>

MARTINEZ ME, Zimmerman D, Seeley KE, Zhang L, Bapodra P, Cianciolo RE. 2019. Systemic amyloidosis in a population of pronghorn antelope (*Antilocapra americana*). *Journal of zoo and wildlife medicine*. 50(1):147–158. <https://doi.org/10.1638/2018-0055>

MENDOZA JM, Peev V, Ponce MA, Thomas DB, Nayer A. 2013. Amyloid A amyloidosis with subcutaneous drug abuse. *Journal of renal injury prevention*. 3(1): 11–16. <https://doi.org/10.12861/jrip.2014.06>

MOLLEE P, Renaut P, Gottlieb D, Goodman H. 2014. How to diagnose amyloidosis. *Internal medicine journal*. 44(1): 7–17. <https://doi.org/10.1111/imj.12288>

MURAKAMI T, Inoshima Y, Watanabe K, Kobayashi Y, Matsui T, Kurazono H, Ishiguro N. 2011. Pathogenesis of experimental amyloid protein A amyloidosis in sore hocks-affected rabbits. *Amyloid*. 18(3):112–118. <https://doi.org/10.3109/13506129.2011.582901>



MURAKAMI T, Muhammad N, Inoshima Y, Yanai T, Goryo M, Ishiguro N. 2013. Experimental induction and oral transmission of avian AA amyloidosis in vaccinated white hens. *Amyloid*. 20 (2): 80–85. <https://doi.org/10.3109/13506129.2013.783474>

MURAKAMI T, Ishiguro N, Higuchi K. 2014. Transmission of systemic AA amyloidosis in animals. *Veterinary pathology*. 51(2):363–371. <https://doi.org/10.1177/0300985813511128>

MURAKAMI T, Inoshima Y, Ishiguro N. 2015. Systemic AA amyloidosis as a prion-like disorder. *Virus research*. 207: 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.12.019>

NAKAGUN S, Watanabe K, Matsuishi, T., Kobayashi, M., Kobayashi, Y. 2019. Surveillance of amyloidosis in stranded and bycaught cetaceans off Hokkaido, Japan. *The Journal of veterinary medical science*. 81(6): 897–902. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0706>

NAKAGUN S, Watanabe K, Tajima Y, Yamada TK, Kobayashi Y. 2020. Systemic Amyloid A Amyloidosis in Stejneger's Beaked Whales (*Mesoplodon stejnegeri*). *Veterinary pathology*. 57 (3):437–444. <https://doi.org/10.1177/0300985820914079>

NAKANO Y, Madarame H. 2020. Systemic amyloid A (AA) amyloidosis in the Bengalese finch (*Lonchura striata* var. *domestica*). *The Journal of veterinary medical science*. 82 (10): 1484–1487. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0365>

NIEWOLD TA, Murphy CL, Toussaint MJ, Solomon A, Gruys E. 2005. Chemical typing of porcine systemic amyloid as AA-amyloid. *Amyloid*. 12(3): 164–166. <https://doi.org/10.1080/13506120500231806>

OGAWA M, Shintani-Domoto Y, Nagashima Y, Ode KL, Sato A, Shimizu Y, Ohashi K, Roehrl M, Ushiku T, Ueda HR, Fukayama M. 2020. Mass spectrometry-based absolute quantification of amyloid proteins in pathology tissue specimens: Merits and limitations. *PLoS ONE*. 15 (7): e0235143. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235143>

OLSSON M, Tintle L, Kierczak M, Perloski M, Tonomura N, Lundquist A, Murén E, Fels M, Tengvall K, Pielberg G, Dufaure de Citres C, Dorso L, Abadie J, Hanson J, Thomas A, Leegwater P, Hedhammar Å, Lindblad-Toh K, Meadows J. R. 2013. Thorough investigation of a canine autoinflammatory disease (AID) confirms one main risk locus and suggests a modifier locus for amyloidosis. *PLoS ONE*. 8(10): e75242. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075242>

OVELGÖNNE JH, Landman WJ, Gruys E, Gielkens AL, Peeters BP. 2001. Identical amyloid precursor proteins in two breeds of chickens which differ in susceptibility to develop amyloid arthropathy. *Amyloid*. 8 (1): 41–51. <https://doi.org/10.3109/13506120108993813>



- PALTRINIERI S, Sironi G, Giori L, Faverzani S, Longeri M. 2015. Changes in serum and urine SAA concentrations and qualitative and quantitative proteinuria in Abyssinian cats with familial amyloidosis: a five-year longitudinal study (2009-2014). *Journal of veterinary internal medicine*. 29(2): 505–512. <https://doi.org/10.1111/jvim.12561>
- PAPENDICK RE, Munson L, O'Brien TD, Johnson KH. 1997. Systemic AA amyloidosis in captive cheetahs (*Acinonyx jubatus*). *Veterinary pathology*. 34(6): 549–556. <https://doi.org/10.1177/030098589703400602>
- PICKEN MM. 2020. The Pathology of Amyloidosis in Classification: A Review. *Acta haematologica*. 143 (4): 322–334. <https://doi.org/10.1159/000506696>
- REAL DE ASÚA D, Costa R, Galván JM, Filigheddu MT, Trujillo D, Cadiñanos, J. 2014. Systemic AA amyloidosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Clinical epidemiology*. 6: 369–377. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S39981>
- RICE KA, Chen ES, Metcalf Pate KA, Hutchinson EK, Adams RJ. 2013. Diagnosis of amyloidosis and differentiation from chronic, idiopathic enterocolitis in rhesus (*Macaca mulatta*) and pig-tailed (*M. nemestrina*) macaques. *Comparative medicine*. 63(3): 262–271. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759529/>
- RISING A, Cederlund E, Palmberg C, Uhlhorn H, Gaunitz S, Nordling K, Ågren E, Ihse E, Westermark GT, Tjernberg L, Jörnvall H, Johansson J, Westermark P. 2017. Systemic AA amyloidosis in the red fox (*Vulpes vulpes*). *Protein science*. 26(11): 2312–2318. <https://doi.org/10.1002/pro.3264>
- RISING A, Gherardi P, Chen G, Johansson J, Oskarsson ME, Westermark GT, Westermark P. 2021. AA amyloid in human food chain is a possible biohazard. *Scientific reports*. 11(1): 21069. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00588-w>
- ROMANI M, Sorrentino V, Oh CM, Li H, de Lima TI, Zhang H, Shong M, Auwerx J. 2021. NAD⁺ boosting reduces age-associated amyloidosis and restores mitochondrial homeostasis in muscle. *Cell reports*. 34(3): 108660. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108660>
- RUBEL MS, Fedotov SA, Grizel AV, Sopova JV, Malikova OA, Chernoff YO, Rubel AA. 2020. Functional Mammalian Amyloids and Amyloid-Like Proteins. *Life*. 10 (9):156. <https://doi.org/10.3390/life10090156>
- SACK GH., Jr 2018. Serum amyloid A - a review. *Molecular medicine*. 24 (1):46. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0047-0>
- SCARPIONI R, Ricardi M, Albertazzi V. 2016. Secondary amyloidosis in autoinflammatory diseases and the role of inflammation in renal damage. *World journal of nephrology*. 5 (1): 66–75. <https://doi.org/10.5527/wjn.v5.i1.66>



SEGEV G, Cowgill LD, Jessen S, Berkowitz A, Mohr CF, Aroch I. 2012. Renal amyloidosis in dogs: a retrospective study of 91 cases with comparison of the disease between Shar-Pei and non-Shar-Pei dogs. *Journal of veterinary internal medicine*. 26(2): 259–268. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2011.00878.x>

SIKORA J, Kmochová T, Mušálková D, Pohludka M, Příklad P, Hartmannová H, Hodaňová K, Trešlová H, Nosková L, Mrázová L, Stránecký V, Lunová M, Jirsa M, Honsová E, Dasari S, McPhail ED, Leung N, Živná M, Bleyer A J, Rychlík I, Kmoch S. 2021. A mutation in the SAA1 promoter causes hereditary amyloid A amyloidosis. *Kidney international*. 101(2): 349-359. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.09.007>

SILVA-HERNÁNDEZ L, Horga Hernández A, Valls Carbó A, Guerrero Sola A, Montalvo-Moraleda MT, Galán Dávila L. 2020. «Red flags» en pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar relacionada con transtiretina (hATTR) en el momento del diagnóstico en un área no endémica de España. *Neurología*. S0213-4853 (20): 30212-7. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.06.009>

SIPE JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P. Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis .2012. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*.19(4): 167–170. <https://doi.org/10.3109/13506129.2012.734345>

SIPE JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, Westermark P. 2016. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid*.23(4): 209–213. <https://doi.org/10.1080/13506129.2016.1257986>

SØRBY R, Espenes A, Landsverk T, Westermark G. 2008. Rapid induction of experimental AA amyloidosis in mink by intravenous injection of amyloid enhancing factor. *Amyloid*.15(1): 20–28. <https://doi.org/10.1080/13506120701815332>

TAMURA Y, Chambers JK, Neo S, Goto-Koshino Y, Takagi S, Uneyama M, Uchida, K, Hisasue M. 2020. Primary duodenal plasmacytoma with associated primary (amyloid light-chain) amyloidosis in a cat. *Journal of Feline Medicine and Surgery open reports*.6(2): 2055116920957194. <https://doi.org/10.1177/2055116920957194>

TANAKA S, Dan C, Kawano H, Omoto M, Ishihara T. 2008. Pathological study on amyloidosis in *Cygnus olor* (mute swan) and other waterfowl. *Medical molecular morphology*. 41(2): 99–108. <https://doi.org/10.1007/s00795-008-0401-3>

TOJO K, Tokuda T, Hoshii Y, Fu X, Higuchi K, Matsui T, Kametani F, Ikeda S. 2005. Unexpectedly high incidence of visceral AA-amyloidosis in slaughtered cattle in Japan. *Amyloid*.12(2): 103–108. <https://doi.org/10.1080/13506120500107097>



VAN DER HEIJDEN RA, Bijzet J, Meijers WC, Yakala GK, Kleemann R, Nguyen TQ, de Boer RA, Schalkwijk CG, Hazenberg BP, Tietge UJ, Heeringa P. 2015. Obesity-induced chronic inflammation in high fat diet challenged C57BL/6J mice is associated with acceleration of age-dependent renal amyloidosis. *Scientific reports*. 5: 16474.

<https://doi.org/10.1038/srep16474>

VAN DER HILST JC. 2011. Recent insights into the pathogenesis of type AA amyloidosis. *The Scientific World Journal*. 11: 641–650.

<https://doi.org/10.1100/tsw.2011.64>

VAN DER LINDE-SIPMAN JS, Niewold TA, Tooten PC, de Neijs-Backer M, Gruys E. 1997. Generalized AA-amyloidosis in Siamese and Oriental cats. *Veterinary immunology and immunopathology*. 56 (1-2): 1–10. [https://doi.org/10.1016/S0165-2427\(96\)05717-0](https://doi.org/10.1016/S0165-2427(96)05717-0)

VAHDAT SHARIAT PANAHI A, Hultman P, Öllinger K, Westermark GT, Lundmark K. 2019. Lipid membranes accelerate amyloid formation in the mouse model of AA amyloidosis. *Amyloid*. 26(1): 34–44. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1576606>

WEKELL P, Karlsson A, Fasth A, Berg S. 2016. Familjär medelhavsfeber - viktig sjukdom i en globaliserad värld - Särskilt vanlig hos personer från östra Medelhavsområdet [Familial Mediterranean fever – an important disease in a globalised world]. *Lakartidningen*. 113: DZFY. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27551868/>

WESTERMARK P, Andersson A, Westermark GT. 2011. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. *Physiological reviews*. 91(3):795–826.

<https://doi.org/10.1152/physrev.00042.2009>

WESTERMARK GT, Fändrich M, Lundmark K, Westermark P. 2018. Noncerebral Amyloidoses: Aspects on Seeding, Cross-Seeding, and Transmission. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 8(1): a024323.

<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024323>

ZHANG B, Une Y, Fu X, Yan J, Ge F, Yao J, Sawashita J, Mori M, Tomozawa H, Kametani, F, Higuchi K. 2008. Fecal transmission of AA amyloidosis in the cheetah contributes to high incidence of disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 105(20): 7263–7268.

<https://doi.org/10.1073/pnas.0800367105>

[Errata Erratum](#)

<https://abanicoacademico.mx/revistasabanico-version-nueva/index.php/abanico-veterinario/errata>