

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRAN”



**“Neuropatía de fibras somáticas y autonómicas en sujetos con
Amiloidosis”**

Por

Dr. Mauricio José Berenguer Sánchez

Médico Residente de Neurofisiología Clínica

Laboratorio de Neurofisiología Clínica

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Tutor

Dr. Bruno Estañol Vidal

Profesor Titular de la Especialidad de Neurofisiología Clínica

Agosto 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRAN”



**“Neuropatía de fibras somáticas y autonómicas en sujetos con
Amiloidosis”**

Dr. Bruno Estañol Vidal. _____.

Jefe del Laboratorio de Neurofisiología Clínica

Tutor de Tesis.

Dr. Carlos Cantú Brito _____.

Jefe del Departamento de Neurología y Psiquiatría

Dr. Luis Uscanga Domínguez. _____.

Jefe de Enseñanza.

Agosto del 2011

ÍNDICE

Contenido	Página
Agradecimiento.....	4
Dedicatoria.....	5
Introducción.....	6
Antecedentes.....	7-21
Justificación.....	22
Hipótesis.....	23
Objetivos.....	24
Metodología.....	25-30
Resultados	31-33
Discusión.....	34-36
Conclusiones.....	37-38
Bibliografía.....	39-41
Anexo.....	42-44

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi maestro Dr. Bruno Estañol Vidal por sus enseñanzas y por inculcarme el amor por la investigación clínica.

Agradezco al Dr. Horacio Sentíes Madrid por su ejemplo y dedicación a la neurología clínica.

Agradezco al Dr. Oscar Infante, jefe del departamento de instrumentación electromecánica del instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez, por su asesoría y permitirme realizar los estudios de finometría.

Agradezco al Maestro Raúl Martínez Meminje del departamento de instrumentación electromecánica del instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez por su asesoría y permitirme realizar los estudios de finometría.

Agradezco al Ingeniero Brayans Becerra del departamento de instrumentación electromecánica del instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez, por su incondicional ayuda para la realización de los estudios de finometría.

Agradezco a la licenciada Lidia López quien contribuyó a la obtención de las señales biológicas en el laboratorio de neurofisiología de nuestra institución.

Agradezco al Hospital Santo Tomás Panamá que me permitió realizar mis estudios de especialización en México.

Agradezco a mi esposa, hijo, padres, hermanos y sobrinas que con su apoyo incondicional y su amor me han permitido concluir mis estudios de especialización.

DEDICATORIA

Dedico con mucho cariño todo el esfuerzo de esta residencia y mi trabajo de investigación a mi familia en especial a mi esposa Dayanara Adais, a mi hijo José Manuel, mi madre Aida Marquela, mi padre Moises, mis hermanos Darla y Miguel, mis sobrinas Liz y Maricarmen, al igual que a los que no está presente pero dentro de mi corazón siempre estarán: mi Abuelos Clementina y Moises, mi Hermano Moises, mi tíos Dora y Enrique y mi Primo John Lee. Solo y gracias a ellos he podido continuar esta difícil tarea de mi vida y por siempre se los agradeceré.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad relativamente rara que puede tener un origen hereditario o adquirido, siendo esta última la forma más frecuente de presentación. La afección de las fibras gruesas del nervio periférico suele ser frecuente en los casos de origen adquirido, sobretodo si esta es primaria. Cuando esto ocurre suele manifestarse como una neuropatía axonal motora y sensitiva. Al igual que las fibras grandes, las pequeñas fibras autonómicas pueden estar afectadas produciendo datos clínicos de disautonomía, que pueden presentarse tempranamente en el trascurso de la enfermedad.¹

La afección autonómica en los pacientes con amiloidosis sistémica ha sido poco estudiada y suele producir disfunción en diferentes grados de severidad, con una distribución limitada o amplia que puede comprometer la función del simpático colinérgico, el reflejo cardiovagal y la función adrenérgica. Dependiendo del grado de lesión y distribución de la misma se producen las manifestaciones clínicas de estos pacientes.²

El estudio de la función autonómica requiere de pruebas especializadas y estandarizadas que rutinariamente no son realizadas en la mayoría de los laboratorios de neurofisiología clínica, y las mismas tienen como objetivo confirmar los hallazgos clínicos sugestivos de afección autonómica.

La distribución de la afección autonómica es valorada por una batería de pruebas que en conjunto se denomina prueba de reflejo autonómico (ARS) y la severidad de la disfunción también se estudia por medio de la escala de severidad del componente autonómico (CASS), al igual que evaluación clínica de la disautonomía se realiza por medio de la escala de COMPASS (escala de síntomas de composición autonómica).^{3,4,5} Sin embargo estas escalas implican algunos estudios poco disponibles, así como un largo cuestionario no muy bien aceptado por los pacientes, hecho que hace importante crear nuevas escalas de valoración de la disautonomía en este grupo específico de pacientes.

ANTECEDENTES

La amiloidosis mejor definida como un síndrome con diversas manifestaciones clínicas que como una enfermedad de etiología única, es el resultado del depósito de fibrillas de proteínas insolubles o amiloide, de aproximadamente 10 nm de diámetro, en el espacio extracelular de diversos órganos y tejidos que condiciona cambios funcionales y estructurales, los cuales según la localización e intensidad del depósito se manifiestan clínicamente. Los depósitos en general ocurren a distancia del sitio de síntesis de las proteínas.^{1,6} Más de 25 proteínas han sido identificadas en el amiloide y todas comparten una estructura secundaria idéntica, la lámina plegada beta, y una estructura fibrilar exclusiva.^{7,8,9} Dependiendo de la naturaleza química del precursor amiloidógeno, el amiloide se deposita de manera localizada o generalizada en casi todos los aparatos y sistemas.⁹ Todos los depósitos de amiloide contienen la pentraxina denominada amiloide P sérico y glucosaminoglucanos.⁹ Las principales manifestaciones clínicas son producto de la infiltración de los distintos órganos y las mismas pueden ser cardíacas, hepáticas y renales, sin embargo, estas proteínas pueden depositarse también en el nervio periférico y condicionar neuropatía periférica. La amiloidosis puede ser hereditaria o adquirida, teniendo esta última un origen primario o secundario. La amiloidosis primaria es esencialmente una enfermedad del tejido mesenquimatoso y afecta con mayor frecuencia a la laringe y al corazón, mientras que la secundaria afecta principalmente a los órganos parenquimatosos y puede ocurrir como complicación de un proceso neoplásico (mieloma), inflamatorio crónico o infeccioso, incluida la artritis reumatoidea, espondilitis anquilozante, enfermedad de Crohn, Tuberculosis, osteomielitis y Lepra.^{1,8,10,11} La afección del sistema nervioso periférico no es común en la amiloidosis secundaria. En el caso de la amiloidosis primaria y la hereditaria la afección neuromuscular es más común. La miopatía por amiloidosis en una entidad menos frecuente.

La amiloidosis también puede clasificarse en diseminada y localizada, siendo la diseminada un grupo distintivo bioquímicamente y en amiloidosis localizada. Desde el punto de vista etiológico la amiloidosis diseminada puede tener un origen neoplásico, inflamatorio, genético o iatrogénico, mientras que la amiloidosis localizada se observa en el envejecimiento y en la diabetes.⁹

La amiloidosis sistémica primaria es poco común y su incidencia se estima en 0.89 por 100 000.¹² La forma de amiloidosis sistémica más común en la práctica clínica es la **amiloidosis de cadena ligeras**. Su edad media de presentación es de 65 años, y su aparición en menores de 40 años es de 1%.¹ Usualmente este tipo de amiloidosis ocurre de manera aislada y es idiopática, sin embargo se puede asociar a mieloma múltiple hasta en el 20% de los casos.¹³ En los casos aislados, ésta pueden evolucionar a mieloma múltiple

sintomático.¹⁴ El depósito de amiloide en la amiloidosis primaria sistémica generalmente está compuesto de porciones variables de cadenas ligeras monoclonales (kappa o lambda) o cadenas ligeras completas en donde las cadenas lambda son dos veces más frecuente que las kappa. En raras ocasiones las cadenas pesadas son constituyentes del amiloide.¹

Otra forma de amiloidosis sistémica es la *hereditaria*, de la cual se han reportado varios tipos y que generalmente se transmiten de forma autosómica dominante. Esta forma de amiloidosis es menos frecuente que la forma primaria. Se asocia a una mutación que favorece el plegamiento anormal de las proteínas y a la formación de fibrillas. Los precursores proteicos conocidos son: transtiretina (ATTR), apolipoproteína AI (AApoAI), apolipoproteína AII (AApoAII), cisteína C (ACys), gelsolina (AGel), cadenas alfa de fibrinógeno (AFib) y lisozimas (ALys). Las proteínas mutantes están presentes desde el nacimiento, sin embargo los síntomas se retrasan hasta la tercera o incluso séptima década de la vida.⁹

Los tipos más frecuentes de amiloidosis localizada son: la amiloidosis derivada de las hormonas polipeptídicas, la corneal, la cardiovascular, la cerebral (enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down), la amiloidosis asociada a enfermedades priónicas y las formas localizadas de la Amiloidosis de cadenas ligeras (piel y pulmones) y la hereditaria ATTR (cardíaca).

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis sistémica primaria incluyen en el 50% de los casos debilidad, fatiga o pérdida de peso; síndrome nefrótico en el 33%; falla cardíaca congestiva en 25%; hepatomegalia; púrpura; macroglosia y neuropatía periférica. Esta última se encuentra en una sexta parte de los pacientes al momento del diagnóstico, siendo el síndrome del túnel del carpo la neuropatía más frecuente en aproximadamente 25%.^{1,15} La edad media de presentación de amiloidosis primaria y neuropatía somática o de fibras gruesas es de 64 años y predominan los hombres en una relación de 3:2. Los síntomas iniciales incluyen trastornos sensitivos distales manifestados como dolor punzante, sensación de corriente eléctrica o quemante. Comúnmente los pies están más afectados que las manos. Seguidamente se desarrolla una polineuropatía sensitivomotora, con mayor compromiso distal y sensitivo. No hay datos particulares en la polineuropatía amiloidea que nos permitan diferenciarla de la causada por otras entidades.

Los pacientes con amiloidosis hereditaria manifiestan neuropatía, nefropatía, cardiomiopatía, hepatomegalia, patología visceral, distrofia corneal en empalizadas y demencia. Las manifestaciones generalmente inician a los 33 años. La polineuropatía somática sensorimotora se presenta en 63%, las manifestaciones autonómicas en 67% y el túnel del carpo en 23%.¹⁶

La disfunción autonómica secundaria a la amiloidosis primaria es común y suele presentarse hasta en el 65% de los casos que presentan concomitantemente neuropatía. Esta afecta tanto al sistema colinérgico como al adrenérgico (pandisautonomía)² y se manifiesta con mareos ortostáticos, desmayos, hipotensión ortostática, diarrea o estreñimiento, vómito, distensión abdominal disfunción vesical o impotencia. El mecanismo de daño a nervio no 63% es completamente comprendido, se ha demostrado depósitos de amiloide en el epineuro, perineuro y endoneuro de los nervios periféricos, así como también en los vasos sanguíneos que irrigan a esos nervios.¹⁷ Según Kernohan and Woltman los síntomas asociados a la neuropatía son el producto de la degeneración isquémica del nervio, causada por la interacción del vaso sanguíneo con el amiloide, sin embargo Ritama y Bjorkestén sugieren que los depósitos de amiloide por sí solos no parecen relacionarse con la patogénesis inflamatoria.^{18,19} En raros casos pueden presentarse neuropatía autonómica en ausencia de neuropatía periférica.^{1,20,21} A pesar de que algunos pacientes con amiloidosis presentan disfunción autonómica en etapas tempranas y que la misma resulta significativamente discapacitante,²²⁻²⁸ limitados estudios han valorado los patrones clínicos y las anormalidades paraclínicas halladas en este grupo específico de pacientes. Al respecto Wang y colaboradores demostraron en una serie de 65 pacientes los síntomas y signos de disfunción autonómica en orden de frecuencia: intolerancia ortostática (74%), síntomas gastrointestinales (71%), síntomas secretomotores (54%), genitourinarios (39%), disfunción eréctil (67%), vasomotores (26%), pupilares (25%) y en el 6% no se observaron síntomas o signos autonómicos; al igual que demostraron los patrones de afección de fibras gruesas y delgadas: polineuropatía dolorosa y falla autonómica generalizada (62%), polineuropatía sin dolor y falla autonómica generalizada (17%), falla autonómica generalizada aislada (11%), polineuropatía sin disautonomía (6%) y falla autonómica generalizada y neuropatía de fibras pequeñas (5%).²⁹ Wang también demostró que la afección de las fibras nerviosas somáticas alcanza el 85% en su serie.²⁹ Se ha demostrado que la presencia de hipotensión ortostática es un factor de mal pronóstico.³⁰ La neuropatía autonómica amiloide asociada a mieloma múltiple es menos frecuente que la vista en los pacientes con amiloidosis primaria.³¹ En tanto que la neuropatía amiloidótica familiar la disfunción autonómica es muy importante dentro del cuadro clínico.^{31,32}

El diagnóstico de la amiloidosis se basa en los hallazgos clínicos, estudios de laboratorios y de imagen. La evaluación clínica confirma la afección específica de algún órgano en particular o multisistémica. En forma particular las fibras sensoriales pequeñas se afectan más que las grandes, por lo cual se afecta más la sensación de dolor y temperatura que la propiocepción y vibración. Puede haber debilidad distal. Los reflejos de estiramiento muscular están disminuidos o ausentes, más prominente en las extremidades inferiores.¹ El 90% de estos pacientes presentan una proteína monoclonal en suero u orina determinada por medio de inmunofijación o inmunoelectroforesis. El estudio de metástasis ósea puede revelar una lesión lítica o esclerótica de mieloma. La afección renal es frecuente y se

demuestra por la elevación de la creatinina sérica y de las proteínas urinarias. El compromiso cardíaco se demuestra por medio de ecocardiograma y electrocardiograma. La fibrilla amiloide se identifica en cortes histológicos de biopsia o necropsia. En la amiloidosis diseminada se puede hacer biopsia en diferentes localizaciones, sin embargo se realizan con mayor frecuencia: el aspirado de grasa abdominal, biopsia de riñón o recto.⁹ El aspirado de grasa subcutánea tiene mayor utilidad en los pacientes con manifestaciones sistémicas asociados a neuropatía, que en aquellos con neuropatía aislada de síntomas sistémicos.³³ Microscópicamente los depósitos de amiloide se tiñen con hematoxilina – eosina, Violeta de genciana y Rojo Congo. Luego que se ha identificado el amiloide este se puede clasificar químicamente por medio del DNA del genoma, proteínas e inmunohistoquímica. En el caso particular de la amiloidosis hereditaria la presencia de TTR mutante hace el diagnóstico específico de la enfermedad.⁹

La neuropatía de grandes fibras se puede inferir, aunque no es un método de rutina, a través de la medición de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo, las cuales alcanzan un valor de 96 mg/dl (31 – 155 mg/dl).²⁰ Es aquí donde los estudio electrofisiológicos cobran gran importancia, pues los mismos demuestran un neuropatía sensitivomotora axonal de predominio sensitivo, a menudo superimpuesta con un síndrome del túnel del carpo. La electromiografía puede demostrar una denervación activa a través de la presencia de potenciales de fibrilación y ondas positivas junto con evidencia de denervación crónica y reinervación en forma de potenciales de gran amplitud, larga duración junto a reclutamiento reducida.^{1,20,34} Otra prueba diagnóstico de vital importancia en el estudio de la neuropatía la constituye la biopsia de nervio periférico en la cual se demuestra un decremento en la densidad y mielinización de las fibras nerviosas.

Por su parte la neuropatía autonómica en este grupo específico de pacientes ha sido evaluada en menor grado y los hallazgos han permitido avanzar en el entendimiento de dicha afección, particularmente con la estandarización de los estudios paraclínicos y las escalas de valoración. Las fibras autonómicas del nervio periférico son amielínicas finas y no pueden evaluarse con los estudios de conducción nerviosa convencionales, por lo cual la valoración de este grupo específico de fibras se basa en la respuesta de los efectores de las mismas. Se disponen de estudios para la valoración de la rama eferente del reflejo barorreceptor, pero no hay estudios disponibles para la valoración aislada de las aferencias del mismo.³

Las funciones principales de los nervios *simpáticos colinérgicos* son la termorregulación, el gusto y la sudoración emocional las cuales pueden ser valoradas en base a la humedad de la piel o la conductancia eléctrica de la misma por medio de las pruebas de termorregulación, prueba simpática de la piel y la prueba del reflejo axónico sudomotor cuantitativo. La función del *reflejo cardiovascular* (inervación parasimpática) puede determinarse mediante las siguientes pruebas: determinación de la frecuencia cardíaca ante

la respiración profunda, la maniobra de Valsalva y la variación de la frecuencia cardíaca durante el ortostatismo (ratio 30:15); la prueba de ganancia del baroreflejo cardiovagal, en la cual se valora la variación de la tensión arterial latido a latido ante la maniobra de Valsalva; la prueba de masaje carotideo y succión del cuello; y el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Por su parte la *función simpato-neural refleja o adrenérgica* se valora por medio del Finómetro el cual valora la tensión arterial y la frecuencia cardíaca latido a latido de manera no invasiva durante la maniobra de Valsalva y cambio de posición por medio de la mesa de inclinación con el objetivo de determinar la viabilidad de los barorreceptores simpato-neurales; la mesa inclinada; contracción isométrica y prueba de compresas frías y la medición de la impedancia del antebrazo por medio de la pletismografía. El nivel de evidencia para los estudios cardiovaginales y adrenérgicos es B, mientras que los estudios colinérgicos muestra un nivel D.³⁵

En 1996 la Academia Americana de Neurología publicación sobre las principales pruebas para la valoración autonómicas. Estas pruebas tienen como principal función determinar la severidad y distribución de la disfunción autonómica, sin embargo también puede utilizarse para monitorizar el curso de la disfunción autonómica y la variación en respuesta al tratamiento.³⁶ Los métodos utilizados para confirmar la disfunción autonómica se dividen en dos grupos, los directos y los indirectos y son descritos a continuación.

I. Métodos indirectos

A. Pruebas cardiovaginales

- a) **Cambio de la frecuencia cardíaca durante la maniobra de Valsalva:** Valora la función simpática, vagal y del baroreceptor. Consiste en mantener una presión espiratoria entre 30 y 40 mmHg durante 12 a 15 segundos, lo cual se logra soplando a través de un tubo conectado a un manómetro. La medición debe repetirse hasta obtener dos similares tasas de frecuencia cardíaca. La respuesta hemodinámica es provocada por un súbito incremento de la presión intratorácica e intrabdominal con una respuesta que puede dividirse en cuatro fases. La fase I se caracteriza por un aumento súbito de la tensión arterial y una caída de la frecuencia cardíaca que es predominantemente debido a la compresión de la aorta y propulsión de la sangre hacia la circulación periférica. Estos cambios son principalmente debidos a mecanismos mecánicos y no se acompañan de un aumento de la actividad simpática muscular. La fase II consiste en una falla en la tensión arterial en etapa temprana, seguido de una recuperación de la misma en una fase tardía. Estos cambios se acompañan de un incremento de la frecuencia cardíaca. Ocurre una caída en el gasto cardíaco debido a la reducción del retorno venoso, resultando en la taquicardia refleja y el incremento de la actividad simpática muscular y por ende la resistencia periférica. Durante la fase III se detiene la maniobra espiratoria y ocurre una caída

de la tensión arterial e incremento de la frecuencia cardiaca. La fase IV se caracteriza por un incremento de la de la tensión arterial por encima de la basal debido a la vasoconstricción residual y a un retorno venoso restablecido, lo que condiciona una bradicardia por activación del baroreflejo. Las desventajas de este estudio se hacen evidentes cuando el paciente tiene debilidad muscular ya que requiere el esfuerzo del paciente. El principal cálculo consiste en determinar es la razón de Valsalva que es igual a el intervalo R-R más largo en fase 4/ intervalo R-R más breve en fase 2 y la misma valora de manera indirecta, reproducible y altamente sensible y específica de la función parasimpática.³⁷ La maniobra debe repetirse dos o tres veces. En terminaos generales razones < 1.5 son anormales, valores entre 1.2 y 1.5 son consideradas limítrofes y ≥ 1.5 normales.³⁸ Esta razón se reduce ligeramente con la edad y también puede estar afectada por el sexo, la posición del sujeto, la presión y duración de la espiración, enfermedades y medicamentos. Los puntos de corte dependiendo de la edad y sexo fueron determinados por Low: 10-29 años 1.59 para hombres y 1.46 para mujeres, de 30-39 años para hombres es de 1.52 y 1.5 para mujeres, de 40-49 años para hombres es de 1.44 y 1.51 para mujeres, de 50-59 años para hombre de 1.36 y 1.47 en mujeres y de 60-69 años para hombres de 1.29 y mujeres de 1.39.³⁹ Falsos positivos se observan pacientes con enfisema pulmonar, asma bronquial e insuficiencia cardíaca.⁴⁰ Falso positivos pueden verse en sujetos con disfunción simpática lo cual reduce la taquicardia refleja de la fase II.³⁷

- b) Arritmia sinusal respiratoria:** La variabilidad latido a latido de la frecuencia cardiaca es predominantemente mediada por el nervio vago. Esta prueba es la más ampliamente utilizada para valorar el índice de la función cardiaca parasimpática. Generalmente los laboratorios realizan esta prueba en decúbito supino en donde el tono vagal en mayor, sin embargo algunos autores defienden su realización en posición sedente.³⁷ La misma evalúa la variabilidad de la duración del intervalo R-R durante la respiración superficial y profunda. Se debe mantener al paciente en posición supino por al menos 20 minutos. Dos registros deben hacerse con intervalos de 3 minutos cada uno. Rutinariamente se registra con respiración normal por un minuto y luego con respiración profunda durante otro minuto con una frecuencia de 6 ciclos por minuto.⁴¹ Los resultados se comparan con controles normales ajustados para la edad, ya que la amplitud de este reflejo disminuye con la misma y se estima una reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca es de 5 latidos por minuto década.³⁷ Este estudio es muy sencillo y tiene la ventaja que requiere mínima cooperación del sujeto y además una alta sensibilidad para disfunción vagal en neuropatía. Los anticolinérgicos, simpaticomiméticos, la hipocapnia y la activación simpática suprime la variabilidad cardiaca ante las respiraciones profundas. (Fig.1)

- c) **Cambios de la frecuencia cardiaca con el cambio de postura:** Esta prueba puede hacerse con participación activa del paciente o a través de la mesa inclinada.
- a) **Ortostatismo:** La incorporación activa del sujeto no debe superar los 5 segundos y el registro de la actividad electrocardiográfica debe realizarse a través de un EKG antes, durante y hasta cumplir el minuto siguiente.⁴² Este cambio de posición provoca el paso de entre 300 y 800 cm³ de sangre del compartimento central al periférico que incluye las piernas, los glúteos, la pelvis y la circulación esplácnica. El sistema simpático, parasimpático y el baroreflejo juegan un papel importante en este equilibrio homeostático. Seguido al ortostatismo se incrementa abruptamente la frecuencia cardiaca con un pico aproximado a los 3 segundos, lo cual es seguido por otro periodo de incremento gradual de la tensión arterial que tiene un pico a los 12 segundos de haberse levantado. El incremento inicial se debe a la inhibición vagal y al incremento de la actividad simpática. La taquicardia inicial parece que es producto de un reflejo de ejercicio, evocado por señales aferentes desde los músculos contraídos con señales desde los centros cerebrales superiores como la ínsula y el cíngulo. Se produce una activación del baroreflejo debido a la hipotensión transitoria causada por la tardía taquicardia. La frecuencia cardiaca y la tensión arterial retornan a una nueva basal luego de aproximadamente 30 segundos. Normalmente lo que se observa es que el incremento máximo de la frecuencia cardiaca ocurre alrededor del latido 15 a partir del movimiento y el mínimo alrededor del latido 30. Lo anterior permite calcular la razón 30/15 que es igual a la duración del intervalo R-R número 30 (en ms) entre la duración del intervalo R-R número 15 (en ms). Normalmente la razón 30/15 es de 1.03 o mayor. En sujetos con disfunción cardiovagal no se observa bradicardia de rebote y el valor de la razón se acerca a 1, por lo que esta razón provee una medición valiosa de la función vagal del corazón. Esta razón varía según la edad y entre los 21-30 años muestra un rango de 1.15-1.12, entre los 31-40 años de 1.12-1.10, entre 41-50 años de 1.10-1.08 y entre 51-60 años 1.08-1.07.⁴³ Este estudio la ventaja de ser simple y reproducible pero requiere que el sujeto esté en condiciones de incorporarse por sus propios medios. (Fig. 2)
- b) **Prueba de la mesa inclinada o cambio de posición pasivo:** produce una respuesta diferente sin bradicardia compensatoria, por lo que la razón 30/15 no es utilizada. Normalmente durante la postura erecta hay una reducción transitoria de tensión arterial sistólica, media y diastólica que se recupera dentro del primer minuto. Los pacientes con disfunción de los barorreflejos simpátoneurales tienen progresiva reducción de la presión. La respuesta de la frecuencia cardiaca también está atenuada en estos pacientes. La diferencia se atribuye a que durante la incorporación activa se desencadena

una actividad refleja vagal a partir de los receptores musculares de los miembros. Por lo anterior la sobrecarga para el sistema autónomo es mucho mayor, por la ausencia de la actividad muscular compensatoria que hace falta para restablecer el retorno venoso durante el Ortostatismo. Al final esto hace que el descenso de la tensión arterial sea mayor y por eso los sujetos con pandisautonomías toleran escasos segundos la posición erecta durante la incorporación asistida.

B. Pruebas simpática adrenérgicas cardiacas

- a. **Cambio de tensión arterial durante el ortostatismo o cambio de posición pasivo:** Es el estudio del sistema nervioso simpático más frecuentemente realizado. El ortostatismo o la inclinación por medio de una mesa condicionan acúmulo de sangre en el sistema venoso subdiafragmático, específicamente en la circulación esplácnica, pelvis, glúteos y piernas lo que provoca una reducción del llenado ventricular derecho e izquierdo y el volumen eyectado. Esto condiciona una significativa falla en la tensión arterial que es compensado con una taquicardia, debida a el retiro vagal y a una activación simpática, y vasoconstricción esplácnica, musculocutánea y renal. En tanto que la inclinación a través de la mesa reduce al mínimo la respuesta compensatoria debido a la activa contracción muscular, lo que en teoría exagera la respuesta y así los resultados son más sensibles. En sujetos normales la tensión arterial sistólica es mínima luego de 1 a 2 minutos del ortostatismo, la tensión arterial diastólica se incrementa aproximadamente a 10 mmHg y la frecuencia cardiaca a 10 lpm. En una falla autonómica severa las anormalidades de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial son aparentes luego de 5 a 10 minutos luego del ortostatismo activo o pasivo. La hipotensión ortostática se define como la reducción de la tensión arterial sistólica de al menos 20 mmHg o de la diastólica de al menos 10 mmHg dentro de los 3 minutos del ortostatismo activo o pasivo en la mesa a una inclinación mayor o igual de 60 grados. Los criterios para taquicardia ortostática son un incremento de la frecuencia cardiaca mayor de 30 lpm dentro de los primeros 10 minutos de la inclinación sin hipotensión ortostática, en pacientes severamente afectados la frecuencia cardiaca supera 120 lpm.³⁷ (Fig. 2)
- b. **Tensión arterial en respuesta a la maniobra de valsalva:** Esta prueba valora al sistema nervioso simpático. El incremento del tono simpático muscular se relaciona inversamente con la tensión arterial durante la maniobra, lo que explica el decremento de la misma durante la fase II temprana, la recuperación de durante la fase tardía de la misma fase II y el

incremento durante la fase IV. No hay valores estandarizados para esta maniobra.³⁷

- c. **Ejercicio isométrico:** Esta maniobra causa un incremento reflejo de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial. El estímulo muscular es transmitido por medio de las aferencias mecanosensibles ligeramente mielinizadas del grupo III y las aferencias quimiosensibles amielínicas del grupo IV, así como del sistema nervioso central lo que condiciona un incremento de las aferencias simpáticas. Para realizar esta prueba se le pide al sujeto que empuñe un dinamómetro y sostenerlo fijo (contracción isométrica) por 3 minutos al 30% del máximo del esfuerzo. La respuesta a esta maniobra es variable debido en parte a la dificultad para estandarizar el esfuerzo. Debido a factores metabólicos musculares la respuesta puede cambiar significativamente y por tanto a pesar de ser una herramienta valiosa, su sensibilidad y especificidad es baja.³⁷
- d. **Prueba de compresas frías y estrés mental:** Estas pruebas incrementan el tono simpático, aumentando la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y la actividad simpática muscular. La prueba de compresas frías implica introducir la mano en un contenedor con agua helada por 1 a 3 minutos, lo cual incrementa la tensión arterial que se relaciona directamente con el incremento de la actividad muscular simpática y la norepinefrina plasmática. El estrés mental incluye cálculo aritmético (sustracción serial de 7 a 100) y la prueba de reconocimiento de colores. Sin embargo estas pruebas muestran una respuesta simpáticoexcitadora variable entre individuos, lo que le confiere baja sensibilidad y especificidad, además de que la sensación térmica ocasiona dolor y entumecimiento y limita la exposición.³⁷
- e. **Prueba de inclinación prolongada para síncope neurogénico:** Durante esta maniobra provoca un acúmulo de sangre en las extremidades inferiores que reduce la presión de llenado cardíaco, el volumen eyectado y la tensión arterial. Esto incrementa la actividad simpática y la reducción simultánea de la actividad parasimpática. El retiro de la actividad parasimpática incrementa la frecuencia cardíaca y la actividad simpática produce vasoconstricción y un mayor incremento de la frecuencia cardíaca. Esta prueba requiere de un ángulo entre 60 y 80 grados por más de 60 minutos. Se ha reportado entre 7 y 20% de falsos positivos. El uso de beta agonistas (isoproterenol) incrementa la sensibilidad y acorta el tiempo del estudio, sin embargo reduce la especificidad y aumenta la incidencia de falsos positivos hasta 31%. La nitroglicerina sublingual incrementa la sensibilidad sin afectar la especificidad. La utilidad clínica mayor de esta prueba es para el diagnóstico de síncope neurogénico, sin embargo también juega un papel preponderante

en la evaluación de la hipotensión ortostática, hipotensión ortostática retrasada y en el síndrome de taquicardia postural.³⁷

- f. **Prueba de masaje carotídeo:** El seno carotideo juega un papel importante en el control reflejo de la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular periférica. El reflejo comprende una rama aferente que se origina de los barorreceptores del seno y de sinapsis in el bulbo. La rama eferente consiste en una respuesta vagal y un flujo simpático hacia la vasculatura. La estimulación del seno por medio de masaje puede ser utilizado para identificar sujetos con síncope debido a hipersensibilidad del seno carotídeo. El masaje debe realizarse en posición supina o erecta mientras se realiza el registro continuo de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial latido a latido. La carótida derecha debe masajearse primero por 5 a 10 segundos y en caso de no registrarse respuesta hemodinámica (vasopresora o bradicardia) uno a dos minutos después se realiza masaje en la contralateral. El masaje se debe realizar a nivel del cartílago cricoides anterior al músculo esternocleidomastoideo. La respuesta puede ser cardiorinhibitoria (bradicardia, bloqueo AV o asistolia), vasopresora (una falla en la tensión arterial sistólica) o mixta. Una respuesta positiva se define como una pausa ventricular > 3 segundo y/o una falla en la tensión sistólica > 50 mmHg. El masaje conlleva riesgos neurológicos y por lo tanto no debe realizarse en sujetos con recientes isquemias transitorias o infartos cerebrales, así como en pacientes con aterosclerosis carotidea conocida.³⁷

C. Pruebas de función sudomotora:

Esta prueba valora la función simpática colinérgica y son sensibles para identificar lesiones en cualquier sitio del reflejo termorregulador, incluyendo las aferencias hacia el cerebro, la regulación central, eferencias simpáticas preganglionares simpáticas, la neurotransmisión ganglionar, la inervación postganglionar colinérgica muscarínica y las numerosas glándulas sudoríparas.

- a) **Prueba termorregulatoria:** Es una prueba compleja que requiere un ambiente con temperatura y humedad contraladas con el fin de lograr un máximo de sudoración.⁴⁴ La temperatura ambiente se debe elevar a 45 a 50° C, con una temperatura corporal no mayor de 40° C. Esto se logra por medio de una cabina de sudor, en la cual se coloca al paciente 35 a 45 minutos hasta que la sudoración sea máxima. La temperatura oral debe aumentar a 38° C o hasta lograr una sudoración generalizada. Nunca debe llegarse a temperatura oral mayor de 38.5° C, ni calentamiento por más de 60 minutos por seguridad del sujeto. Para hacer más evidente la respuesta se coloca sobre la piel un polvo indicador compuesto de alizarin combinado con almidón y carbonato de calcio. El polvo cambia de naranja a violeta con el sudor. También se ha utilizado una mezcla de yodo y almidón con los

mismo resultados. La respuesta en los sujetos normales es variable incluida áreas de anhidrosis sobretodo en prominencias óseas. Útil en el caso de atrofia multisistémica, neuropatía autonómica, mielopatías, simpaticectomías y anhidrosis idiopática crónica.

- b) **Respuesta simpática cutánea (galvánica):** Esta tiene gran variabilidad de respuestas, así que lo más útil en términos prácticos para el reconocimiento de una disautonomía es la ausencia de la respuesta. Se considera que la latencia no tiene valor dada su gran variabilidad.⁴⁵ El registro se realiza con un electrodo en la palma y dorso de la mano, al igual que en la planta y dorso del pie. El estímulo se aplica en un nervio periférico. La respuesta generada es bifásica con una negatividad inicial seguida de un potencial positivo. La latencia promedio de la palma es de 1.44 segundos y de la planta de 1.97 segundos. La respuesta cutánea se habitúa ante estímulos repetidos por lo que los estímulos deben aplicarse por lo tanto a intervalos irregulares mayores de 30 segundos. Esta respuesta es fácil de registrar, sin embargo no se considera un indicador confiable de la disfunción sudomotora, ni tampoco es sensible en la identificación precoz de las anomalías autonómicas de origen central o periférico.

D. Prueba de reflejo axonal sudomotor cuantitativo:

Evalúa selectivamente la función sudomotora simpática postganglionar de manera cuantitativa y reproducible. (Low et al, 1983; Low et al, 1997). Requiere la aplicación de una droga, la iontoforesis de acetilcolina. La respuesta es bloqueada por la acetilcolinesterasa del tejido subcutáneo. Se aplica a la piel una cápsula multicompartamental para fijar el sudor. Se aplica un estímulo de corriente constante de 2 mA por 5 minutos, y la respuesta sudomotora es registrada durante el estímulo y durante los subsecuentes 5 minutos. La cápsula multicompartamental tiene un compartimento en el cual se insufla aire seco a través del compartimento de registro o central, y por este medio es posible medir el sudor a través de un sudorómetro. Los sitios estándares para registro son el antebrazo medio (75% de la distancia entre el epicóndilo cubital y el hueso pisiforme, la región proximal de la pierna (cara lateral, 5 cm distal a la cabeza del Peroné), en la región distal de la pierna (cara medial, 5 cm proximal al maléolo medial) y en la región proximal del pie (en una superficie plana a lo largo del músculo extensor corto de los dedos). Una prueba normal indica integridad del axón sudomotor simpático postganglionar. La ausencia de la respuesta indica una lesión axonal. La prueba evalúa sobretodos la función distal que justo es la que más se afecta en las neuropatías de fibras pequeñas distal. Cuando la enfermedad progresa la disfunción sudomotora avanza proximalmente. En los desórdenes preganglionares la prueba no es afectada, sin embargo en caso de lesiones preganglionares crónicas, esta puede estar afectada al parecer por un defecto transináptico. Al utilizar esta prueba en conjunto con la

prueba de termorregulación se puede diferenciar entre una lesión simpática colinérgica pre y postsináptica. Una coherente diferencia por sexo es encontrada, y se demuestra que las mujeres tienen un volumen que es el 50% del registrado en los hombres. Los resultados igualmente varían con la edad.

E. Polisomnografía nocturna

Por medio de este estudio podemos evaluar el control autonómico de la respiración durante el sueño cuando se abole el control voluntario. En los casos en los que hay un compromiso de las vías o núcleos relacionados con el ciclo respiratorio se observa anormalidad como apneas centrales, hipopneas, respiración periódica o apnéusicas. También es posible evaluar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial durante los eventos respiratorios. En sujetos normales la integridad del sistema nervioso autonómico se manifiesta pues durante la apnea se demuestra bradicardia y al final de la apnea se presenta taquicardia. Esta respuesta suele desaparecer en sujetos con síndrome de Guillain-Barré y en la neuropatía diabética.⁴⁶

F. Pletismografía:

La medición de la impedancia de manera no invasiva que se realiza automatizadamente insuflando un manguito de presión por arriba de la presión venosa y debajo de la presión diastólica, con lo cual se mide el flujo sanguíneo del antebrazo y por ende la resistencia vascular. Los pacientes con disfunción de los reflejos simpato-neurales presentan ausencia o atenuación de la respuesta de la resistencia vascular durante el ortostatismo.

G. Otros estudios

La respuesta de la tensión arterial y frecuencia cardíaca a estímulos especiales como el ruido intenso. Provoca un aumento tanto de la tensión arterial como de la frecuencia cardíaca al igual que el cálculo aritmético y el mantenimiento de una presión continua por medio de un dinamómetro. Estos estudios evalúan exclusivamente las fibras simpáticas eferentes. Otra de las pruebas utilizadas consiste en el análisis espectral de la frecuencia cardíaca, que identifica las fluctuaciones espontáneas y rítmicas de la presión arterial y la frecuencia cardíaca dependientes de la actividad cardiovagal y simpática.⁴⁷ El análisis revela oscilaciones latido a latido de dos tipos: un de baja frecuencia (0.06-0.15 Hz) y otro de alta frecuencia (0.15-0.4 Hz) que demuestran una inervación cardíaca intacta. Las oscilaciones de alta frecuencia dependen de la arritmia sinusal respiratoria y por ende reflejan una respuesta vagal, mientras que las de baja frecuencia dependen de la actividad cardiovagal y simpática. El cociente de frecuencias bajas / altas se utiliza como indicador del balance simpático/vagal. Por otra parte la prueba de masaje carotideo y succión del cuello, la cual consiste en la estimulación de los barorreceptores lo cual incrementa las eferencias cardiovaginales parasimpáticas y reduce las eferencias noradrenérgicas simpáticas reflejamente. La desventaja de esta

prueba es su riesgo asociado al masaje y que ofrece limitada información cuantitativa sobre la magnitud de los cambios. El estudio de succión del cuello se realiza con un dispositivo que provoca succión negativa controlada sobre la carótida y este estímulo se relaciona con la respiración y el ciclo cardiaco. Estos dos últimos estudios no valoran la respuesta de los varorreceptores en otras regiones del cuerpo.

La Finometría valora los cambios de tensión arterial y frecuencia cardiaca latido a latido sometiendo al sujeto a una maniobra de Valsalva de cuatro fases, en la fase uno ocurre un aumento transitorio de la tensión arterial debido a al incremento de la presión intratorácica e intrabdominal. En las etapas tempranas de la fase II se reduce el llenado cardiaco y por lo tanto se reduce el gasto cardiaco. Por lo tanto los barorreceptores incrementan rápidamente las eferencias simpátoneurales, lo que incrementa la tensión arterial en el nadir de la etapa terminal de la fase II. La fase III ocurre inmediatamente de la liberación de la maniobra, y al igual que la fase I, el efecto mecánico que dura 1 a 2 segundos, contribuye a la reducción de la tensión arterial. En la fase IV el retorno venoso es normal, pero el corazón expulsa la sangre hacia unos vasos que reflejamente están contraídos, lo que resulta en niveles de tensión arterial por encima de los valores normales. En los pacientes con disfunción de los barorreceptores simpátoneurales progresivamente en la fase II y en la fase IV, la tensión arterial se recupera en un tiempo prolongado. La rapidez del aumento de la tensión arterial en la fase IV es una medida cuantitativa de la función barorrefleja simpátoneural, al igual que la caída de la tensión arterial durante la fase II.

II. Métodos directos

Los estudios fisiológicos proveen una medida para detectar anomalías del arco reflejo autonómico, así como los barorreceptores. Sin embargo estos estudios no ayudan a distinguir si la disfunción es producto de una denervación, deficiencia de la liberación de neurotransmisores o respuesta reducida del órgano blanco. La acetilcolina rutinariamente no es medida porque la misma se degrada rápidamente por la acetilcolinesterasa, por lo cual se miden catecolaminas como la noradrenalina y adrenalina.

- A. **Microneurografía:** consiste en introducir un microelectrodo de tungsteno en un nervio periférico (Mediano, Ciático poplíteo externo o Tibial posterior), a través de la piel intacta. Dos tipos de actividades simpáticas se registran: una la simpática muscular que consiste en impulsos regulares sincrónicos con el pulso, y la otra una actividad simpática cutánea que consiste en impulsos irregulares y no relacionados con el pulso. Se debe aplicar un estímulo como un ruido inesperado, un cálculo aritmético o la maniobra de Valsalva, lo que produce cambios característicos de cada una de estas respuestas y junto con su ritmicidad ayuda a identificar las

respuestas. ⁴⁸ Esta prueba es compleja y demandante por lo cual tiene su uso limitado a la investigación clínica.

- B. Determinación de las catecolaminas plasmáticas:** la determinación de la noradrenalina plasmática ayuda a identificar si la hipotensión ortostática es de origen neurogénico. La noradrenalina aumenta durante los cambios posturales (supino a bipedestación) en sujetos sanos. La ausencia de respuesta ante los cambios ortostáticos refleja una disfunción eferente simpática. Esta prueba también tiene relevancia en la diferenciación del síndrome de atrofia multisistémica de la falla autonómica pura (periférica). Siendo que en esta última los niveles basales de noradrenalina son significativamente más bajos que en la atrofia multisistémica y que en individuos normales. Los niveles de catecolaminas también sirven para diagnosticar la deficiencia de dopamina beta hidroxilasa. El Dihidroxifenilglico plasmático que es un producto de degradación de la norepinefrina, este producto difunde en las células rápidamente hacia el líquido extracelular y de allí al torrente sanguíneo. El Dihidroxifenilglico tiene dos orígenes, la mayor cantidad procede de las vesículas terminales y una minoría procede de la captación celular en respuesta al tráfico simpático nervioso. Al combinar la determinación de los niveles plasmáticos de la noradrenalina y del Dihidroxifenilglicol mejora el rendimiento diagnóstico. También es posible medir la L-DOPA, un recursos de catecolaminas

La magnitud y la severidad de la disfunción autonómica pueden cuantificarse por medio del estudio de los reflejos autonómicos (autonomic reflex screen ARS), una batería de estudios que valoran la función adrenérgica, cardiovagal y sudomotora ante cambios posturales o a la maniobra de valsalva. Estos incluyen la prueba de reflejo axónico sudomotor cuantitativo, cambios de la frecuencia cardíaca ante respiración profunda, maniobra de valsalva y las variaciones de la tensión arterial y frecuencia cardíaca a la mesa de inclinación. El resultado de estos estudios es utilizado para calcular la escala de severidad del componente autonómico (CASS) que se muestra en el cuadro 2 de los anexos, y se corrige en base a la edad y sexo. ^{3,4} Los rangos asignados para cada componente: adrenérgico CASS (0-4), cardiovagal CASS (0-3) y sudomotor CASS ((0-3), con rango total de CASS de 0 a 10. Se gradúa la severidad de la siguiente manera: CASS 1 a 3 representa una disfunción autonómica leve, CASS de 4 a 6 representa una disfunción moderada y un CASS de 7 a 10 una disfunción severa. ⁴ La afección de fibras pequeñas también puede demostrarse mediante la prueba de discriminación térmica y dolorosa. En la mayoría de estos pacientes se demuestra hipotensión ortostática, y alteración de los reflejos cardiorespiratorios, así como también anormalidades en las pruebas de motilidad y presión esofágica. ^{30,49} Ewing y Clarke desarrollaron un escala de valoración de la función autonómica cardíaca por medio de la determinación del índice de valsalva, la arritmia respiratoria, el índice 30:15, la tensión arterial durante el ortostatismo y el ejercicio isométrico, que puede graduarse en gravedad según el número de pruebas afectas. ⁵⁰

Para que los hallazgos sean confiables es importante tomar en cuenta las siguientes indicaciones. La noche anterior al estudio el paciente no debe ingerir alimentos, café o nicotina. Los beta-bloqueadores debe reducirse progresivamente y suspenderse al menos 48 horas antes del estudio si es posible. Anticolinérgicos, antihistamínicos, antitusígenos, antigripales, simpaticomiméticos y cualquier droga vasoactiva directa o indirecta están prohibidos dentro de las 48 horas previas al estudio. Analgésicos, incluidos los opiáceos, se evitan el día del estudio. Prendas compresivas como los corsets y medias compresivas deben evitarse el día del estudio.³⁶

Los estudios cardiovagales y adrenérgicos tienen una calidad de evidencia clase I y II y son considerados con una fuerza de evidencia B, mientras los sudomotores tienen una calidad de estudios III y su fuerza es considerada D. Los demás estudios tienen menos evidencia clínica.⁵¹

JUSTIFICACIÓN

La amiloidosis es una enfermedad infrecuente que suele afectar a múltiples órganos y en especial al nervio periférico a las fibras autonómicas. La afección de la fibra nerviosa ocurre principalmente en las grandes fibras mielinizadas, sin embargo también afecta a las fibras autonómicas pequeñas condicionando síntomas disautonómicos, algunas veces tan severos que producen graves limitaciones funcionales y pueden aparecer muy temprano en la evolución de la enfermedad. La neuropatía autonómica ha sido poco estudiada en este grupo particular de paciente, lo que justifica la necesidad de realizar este estudio para comprender mejor el patrón de la neuropatía en los sujetos con amiloidosis independiente de su etiología, con el fin de hacer un diagnóstico y tratamiento temprano, y así mejorar la calidad de vida de este grupo de pacientes.

HIPÓTESIS

HIPOTESIS NULA

- No hay neuropatía de fibras somáticas en los pacientes con amiloidosis.
- No hay pérdida de la respuesta simpática de la piel en pacientes con amiloidosis.
- No hay pérdida de la variabilidad de la frecuencia cardíaca debido a daño simpático-vagal de la innervación cardíaca en los sujetos con amiloidosis.
- No hay hipotensión ortostática debido a daño en la innervación simpática de los vasos sanguíneos en los pacientes con amiloidosis.

HIPÓTESIS ALTERNA

- Hay neuropatía de fibras somáticas en los pacientes con amiloidosis.
- Hay pérdida de la respuesta simpática de la piel en pacientes con amiloidosis.
- Hay pérdida de la variabilidad de la frecuencia cardíaca debido a daño simpático-vagal de la innervación cardíaca en los sujetos con amiloidosis.
- Hay hipotensión ortostática debido a daño en la innervación simpática de los vasos sanguíneos en los pacientes con amiloidosis.

OBJETIVOS

Objetivo general:

1. Determinar los patrones clínicos y la presencia de neuropatía de fibras somáticas y autonómicas de los pacientes con amiloidosis

Objetivos específicos:

1. Determinar las características clínicas de los pacientes con amiloidosis
2. Identificar por medio del estudio de conducción nerviosa los patrones de afección de las fibras somáticas del nervio periférico en los pacientes con amiloidosis.
3. Determinar la afección de fibras autonómicas (simpáticas colinérgicas) de la piel de la planta y planta por medio de la prueba galvánica de la piel en pacientes con amiloidosis.
4. Determinar la afección de fibras autonómicas (parasimpática) cardíaca por medio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante el reposo, respiración rítmica y ortostatismo en los pacientes con amiloidosis.
5. Evaluar la afección de las fibras autonómicas (adrenérgica) de los vasos sanguíneos por medio de la presencia de hipotensión ortostática durante el ortostatismo en pacientes con amiloidosis.
6. Comparar la repuesta simpática de la piel, la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la presencia de hipotensión ortostática entre los sujetos control y los pacientes con amiloidosis.

METODOLOGÍA

A. **Área de Estudio:** Laboratorio de Neurofisiología Clínica. Departamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

B. **Tipo de Estudio:** Analítico de casos y controles, no pareado.

C. **Universo y Muestra:** Todos los pacientes con amiloidosis atendidos en el instituto a partir de la fecha de aceptación del protocolo por un periodo de un año.

D. Criterios de Inclusión:

- Pacientes con amiloidosis
 1. Pacientes atendidos en la institución en sala de hospitalización y/o consulta externa con el diagnóstico de amiloidosis, siempre y cuando el mismo haya sido confirmado por biopsia.
 2. Adultos mayores de 18 años.
 3. Periodo de un año a partir de la aprobación del protocolo.
 4. Evaluados por el Servicio de Neurología, Medicina Interna o Hematología.
 5. Pacientes con valoración clínica y paraclínica completa, incluida la biopsia positiva para amiloidosis.
 6. Independiente del tiempo de evolución de la enfermedad
- Sujetos control
 1. Sujetos de cualquier sexo
 2. Adultos mayores de 18 años
 3. Sujetos que acepten la participación en estudio
 4. Sujetos con examen clínico normal y sin historia compatible con neuropatía o disautonomías.
 5. Sujetos sin patologías condicionantes de neuropatías a los cuales se les hayan realizado finometría en nuestra institución como parte de protocolos y cuyos datos se encuentren en la base de datos de nuestro laboratorio, siempre y cuando los estudio hayan sido realizados en el mismo finómetro y en un periodo no mayor de 3 años.

E. Criterios de Exclusión:

- Pacientes con amiloidosis
 1. Expedientes incompletos.
 2. Comorbilidades metabólicas, reumatológicas, infecciosas, tóxicas o hereditarias que pueden condicionar neuropatía.
 3. Mujeres embarazadas
 4. Pacientes en los cuales las condiciones clínicas no permitan la realización de las pruebas paraclínicas.

5. Pacientes con arritmia cardiaca
- Sujetos control
 1. Mujeres embarazadas
 2. Sujetos con discapacidad física para realizar las pruebas respiratorias y ortostatismo.
 3. Sujetos con enfermedades metabólicas, reumatológicas, infecciosas, tóxicas o hereditarias que condicionen neuropatía de fibras delgadas o gruesas.
 4. Sujetos sanos con arritmia cardiaca.

F. Métodos e instrumento de recolección de información

Previa autorización del comité de ética se procederá a solicitar a través del archivo clínico de la institución, la lista de los pacientes que tienen el diagnóstico de amiloidosis y que han sido evaluados en la institución en el plazo de 5 años previos al estudio. Una vez se obtenga la lista, se revisará los expedientes clínicos de estos pacientes, con el fin de identificar a aquellos pacientes que tengan el diagnóstico definitivo de la enfermedad confirmado por biopsia y plasmado en el expediente clínico por un médico especialista en el ramo que avale este hecho. Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión serán notificados telefónicamente del protocolo y se les invitará participar en el mismo, explicándole el proceso que implica valoración clínica y paraclínica durante el transcurso del mismo. Una vez los pacientes acepten, serán citados al laboratorio de neurofisiología clínica en donde se les explicará con detalles del estudio, así como a los posible riesgos que será sometidos durante el estudio. Si confirma su participación, se le hará firmar el consentimiento informado. A partir de este momento se iniciará el proceso de valoración y se les realizará a una encuesta con el fin de recabar los datos demográficos generales, tiempo de evolución, clínicos, incluidos los sugestivos de neuropatía de fibras gruesas y autonómicas, al igual que se les indagará con el fin de confirmar o descartar que se la hayan realizado estudios neurofisiológicos que incluyan la conducción nerviosa motora y sensitiva, variabilidad de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial. En caso que los estudios neurofisiológicos hayan sido practicados en la institución en un plazo no mayor de 3 años se procederá a recabar dicha información de los respectivos expedientes clínicos, por el contrario si los mismos no se han realizado los pacientes será citados al laboratorio para su realización.

Para los estudios de variabilidad de la frecuencia cardiaca, respuesta simpática de la piel y finometría los pacientes debe cumplir como requisito tener un ayuno de 12 horas, deben haber suspendido medicamentos simpaticomiméticos, analgésicos, anticolinérgicos, antihistamínicos y antidepresivos por al menos 48 horas, no utilizar medias compresivas ni medidas antisíncope por al menos 24 horas, no realizar ejercicio antes del estudio y no haber fumado, bebido alcohol o cafeína desde el día anterior del estudio. La temperatura de la extremidad debe estar en promedio entre 33 y 34 grados

centígrados, de no ser así se introducirá la mano en agua tibia hasta alcanzar dicha temperatura.

Los sujetos control serán seleccionados dentro del personal de la institución. A los mismos se les explicará en que consiste el estudio y sus posibles riesgos. Inmediato a su aceptación se les hará firmar el consentimiento informado. Luego serán citados para la realización de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, respuesta simpática de la piel y variabilidad de la tensión arterial por medio de un finómetro. Podrán admitirse como controles aquellos sujetos que hayan participado en estudios previos y cumplan los criterios de inclusión, siempre y cuando sus estudios se hayan realizados en el mismo finómetro y en un plazo no mayor de tres años.

Los estudios neurofisiológicos a realizar son la **conducción nerviosa convencional** tanto motora como sensitiva de las cuatro extremidades; la **prueba simpática colinérgica** de la piel a través de la **prueba galvánica** con registro en palmas y en plantas, referidas al dorso de la mano y pie, respectivamente; la **prueba cardiovagal** a través de la **variabilidad de la frecuencia cardiaca** registrándose con electrodos de copa bañados en oro, colocados en el apófisis xifoides y referido a la horquilla esternal, durante el reposo sobre un reposit, respiración profunda por 2 minutos, con inspiraciones y espiraciones de 5 segundos cada una, y ortostatismo luego de una posición sedente por 30 segundos para luego incorporarse a postura de bipedestación y mantenerse en la misma por 90 segundos; y por último **pruebas adrenérgicas cardiacas** por medio de la **finometría** en la cual se realiza determinación de la tensión arterial durante el ortostatismo luego de mantenerse en decúbito por un minuto, para luego permanecer de pie por cuatro minutos. Todas estas pruebas por un plazo no menor de 5 minutos.

Las mediciones en cada maniobra serán las siguientes, para las pruebas cardiovagales se determinará la frecuencia cardiaca máxima, mínima, promedio y diferencial durante el reposo, igualmente las mismas variables, además del porcentaje de incremento durante la respiración rítmica y ortostatismo. Para las pruebas adrenérgicas se determinará la tensión arterial sistólica máxima, mínima, promedio el porcentaje de incremento durante el ortostatismo, además del índice 30:15 que mide la razón del intervalo RR del latido 30 en centímetros que sigue al ortostatismo y el intervalo RR del latido 15 por medio de un finómetro (Finapress Medical Systems) que realiza registro de la tensión arterial y frecuencia cardiaca por medio de un fotopletismógrafo y luego es transformada en archivo de texto por medio del programa Beatscope. Para el registro de la finometría inicialmente se medirá el peso y talla de los sujetos a evaluar, que en conjunto con la edad son los parámetros que permiten calibrar individualmente las mediciones a cada sujeto. Se hará una medición basal de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca en reposo por al menos 5 minutos con el sujeto sentado y con el brazalete de esfigmomanómetro a nivel flebotático cero. Seguidamente se colocará el sensor del pletismógrafo en el dedo medio de la mano izquierda y para disminuir el

artefacto por movimiento el brazo reposará sobre un cabestrillo que mantiene el sensor a nivel flebostático cero. Se procederá a colocar al sujeto en decúbito supino sobre una mesa de inclinación. Se calibrará el finómetro durante el primer minuto del registro de cada una de las pruebas, por lo cual los datos obtenidos durante esta primera fase del registro de cada prueba no serán utilizados con fines de investigación. El primer registro a realizar en cada paciente será el clinostatismo por 5 minutos sobre la mesa. La segunda prueba a realizar es el ortostatismo luego de un minuto de reposo en decúbito supino, el paciente permanecerá al lado de la mesa por un lazo no menor de 5 minutos, con los debidos cuidados y protección en caso de presentar síntomas de disautonomías. El tercer registro que se llevará a cabo luego del minuto de calibración será la respiración rítmica con ciclos de inspiración y espiración de 5 segundos, por un plazo de 5 minutos. Por último se procederá a realizar la prueba de valsalva en tres ocasiones separados por un plazo de un minuto entre cada una de las maniobras.

Se utilizará un electromiógrafo de 4 canales Nicolet, ViasysTM versión 10 para la realización de la conducción motora y sensitiva, al igual que la respuesta galvánica de la piel y la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Los hallazgos neurofisiológicos serán revisados y reportados por neurofisiólogos de la institución y los mismos serán analizados en conjunto con los datos demográficos, clínicos para el análisis estadístico.

G. Definición operacional de variables:

1. **Amiloidosis primaria:** Todo pacientes que tenga disfunción orgánica aislada o multisistémica total o parcial (cardiaca, pulmonar, hematológica, renal, gastrointestinal, nervio periférico) relacionadas a depósito de amiloide, determinado por biopsia, sin evidencia de otras causas de disfunción multisistémica...
2. **Amiloidosis hereditaria:** Todo paciente con disfunción orgánica aislada o sistémica generalizada o parcial relacionada a depósito de amiloide en biopsia y la evidencia de varios familiares con la misma afección o la demostración de al menos una de las principales anormalidades genéticas relacionadas a la patología, sin evidencia de otras causas de disfunción multisistémica.
3. **Amiloidosis secundaria:** Todo paciente con disfunción orgánica aislada o multisistémica total o parcial relacionada con el depósito de amiloide demostrado por medio de biopsia, que es secundaria a un proceso infeccioso, tumoral o inflamatorio.
4. **Afección cardiaca:** Evidencia de cardiomegalia demostrada por ecocardiografía o falla cardiaca relacionada al depósito de amiloidosis y no a otras causas (cardiovasculares, infecciosa, inflamatorias, etc).
5. **Afección renal:** Evidencia de proteinuria o falla renal relacionada al depósito de amiloide y no a otras causas (cardiovasculares, depósito de IgA, etc)

6. **Afección hepática:** Evidencia de hepatomegalia clínica o sonográfica o disfunción hepática relacionada al depósito de amiloide y no a otras causa (metabólicas, tóxicas, infecciosas, etc)
7. **Afección hematológica:** Evidencia de microsangrados o macrosangrados en piel, vesical o gastrointestinal asociado a hipofibrinogenemia, aumento de la fibrinólisis y reducción de factor X de la coagulación relacionado a depósito de amiloide y no a otras causas de discrasia sanguínea.
8. **Disautonomías:** Evidencia de hiperalgesia, frialdad, pérdida de vellos, distal en extremidades, hiper/hipohidrosis, mareo, hipotensión, taquicardia ortostática, síncope, diarrea, constipación, disfunción vesical o rectal relacionada al depósito de amiloidosis.
9. **Neuropatía de fibras somáticas:** Evidencia clínica de parestesias, hipoestesia y debilidad distal de extremidades confirmado por estudio de conducción motora y sensitiva que demuestra neuropatía axonal motora y sensitiva asociada o no a signos de atrapamiento del nervio mediano a nivel túnel del carpo.
10. **Neuropatía de fibras autonómicas:** La determinación se realizará por medio de prueba simpática de la piel, cardiovagales y adrenérgicas (Finómetro) en reposo, respiración rítmica y ortostatismo. La disfunción simpática colinérgica de la piel se demuestra por ausencia de respuesta ante la estimulación. La disfunción cardiovagal por medio de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en reposo es anormal por variabilidad de la frecuencia < del 10%; la disfunción durante la respiración rítmica es dependiente de la edad y se considera anormal según la siguiente escala: entre 10 y 29 años < 14 lpm, 30 a 39 años < 12 lpm, 40 a 49 años < 10 lpm, entre 50 y 59 años < 9 lpm y entre 60 y 79 años < 7 lpm³⁹; y durante el ortostatismo se considera anormal un aumento de la frecuencia cardíaca mayor de 30 lpm sobre la basal o mayor de 120 lpm sin hipotensión significativa (taquicardia postural.³⁷ La disfunción adrenérgica se determina por la reducción de la tensión arterial sistólica > 20 mmHg y de la diastólica > de 10 mmHg dentro de los 3 primeros minutos de asumir el ortostatismo (hipotensión ortostática).^{52,53,54,55}

H. Consideraciones Éticas

Se someterá al comité de ética de la institución antes del inicio de cualquier procedimiento. Luego de la autorización por dicho comité y la autorización del paciente a través de la firma del consentimiento informado se iniciará el proceso de recolección de datos. La información sólo será utilizada con fines de investigación clínica. Esta información estará protegida bajo las normas internacionales de la declaración de Helsinki.

I. Plan de Procesamiento y Análisis de Datos

Se analizarán de manera independiente las variables estudiadas por medio de SPSS 16.0 para obtener su significancia estadística. Las variables continuas se presentaron como medias \pm DS, mientras que las variables discretas se representaron como valores absolutos y porcentajes. La comparación de las variables se hizo a través de la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Se considera un valor significativo para una $P < 0.05$. Para las variables continuas se harán comparaciones a través de t test.

Con el fin de representar de manera clara los datos del estudio, la información se presentó por medio de tablas y gráficos en el texto.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 26 sujetos de los cuales el 54% (14/26) corresponden al sexo femenino y tienen una media de edad de 45.0 ± 10.7 años. De estos el 50% padecen de amiloidosis y el restante 50% corresponden a sujetos sanos. Los sujetos con amiloidosis tienen una media de edad de 47 ± 14.3 años, con una edad máxima de 75 años y una mínima de 28 años; comparable con la edad media para el grupo sano de 42.5 ± 4.7 años ($P=0.256$). Del total de los paciente con amiloidosis un 54% (7/13) tenían un origen hereditario y su edad al momento del inicio de los síntomas fue de 37 ± 4.5 años, en tanto que 46%(6/13) tuvieron un origen primario y su edad media fue de 54 ± 18.0 años ($P=0.035$). No hay amiloidosis secundaria en nuestro estudio. En relación al sexo, el 38% de los sujetos con amiloidosis son del sexo femenino igualmente comparable con el 54% de los sujetos sanos ($P=0.238$). (Tabla N1)

El 15%(2/13) de los sujetos con amiloidosis tenían antecedentes médicos patológicos, siendo la hipertensión el mismo para los dos sujetos en mención y la falla renal como agregado en uno de ellos. Ninguno de estos sujetos padecía de enfermedades metabólicas que secundariamente condicionaran neuropatía de fibras somáticas y autonómicas. Todos los sujetos controles eran sanos y no reportaba síntomas sugestivos de enfermedades sistémicas o neuropatía somática o autonómica.

El tiempo de evolución del padecimiento en general fue de 29 ± 23 meses, teniendo como máximo 72 meses y mínimo 4 meses En particular para el padecimiento de origen hereditario el tiempo de evolución fue de 32 ± 21 meses y para el origen primario fue de 26 ± 11 meses. (Tabla 2)

El cien porciento de los sujetos con amiloidosis presentaban algún síntoma al momento de la evaluación. Los síntomas y signos reportados por el grupo de sujetos con amiloidosis hereditaria fueron en orden de mayor a menor frecuencia: neuropatía motora y sensitiva (100%), fatiga (86%), pérdida de peso (86%), mareo ortostático (86%), impotencia (86%), debilidad (71%), hipotensión ortostática (57%), disfunción vesical (57%), diarrea (57%), síndrome de túnel del carpo (57%), síncope (43%), vómito (43%), estreñimiento (43%), distensión abdominal (43%), cardiológicos (28%) y renales (14%). Por otro lado los sujetos con amiloidosis primaria los síntomas en orden de mayor a menor frecuencia fueron: fatiga (83%), pérdida de peso (83%), debilidad (67%), diarrea (67%), distensión abdominal (67%), neuropatía motora y sensitiva (50%), vómito (50%), hipotensión ortostática (33%), síncope (33%), estreñimiento (33%), neuropatía sensitiva aislada (33%), renales (33%), hepáticas (33%), impotencia (17%), síndrome de túnel del carpo (17%) y cardiológicos

(17%). No se presentan síntomas ni signos de neuropatía motora aislada en ninguno de los pacientes con amiloidosis. (Tabla N3)

Se realizaron estudios de conducción nerviosa a nueve de los trece sujetos con amiloidosis y demuestran predominantemente una lesión axonal secundaria a este padecimiento. A los restantes 4 pacientes no se le pudo realizar por presencia de edema en extremidades, el cual modifica significativamente la amplitud de los potenciales obtenidos y puede malinterpretarse como daño axonal. El 78% de los sujetos con amiloidosis mostraron una neuropatía axonal, cuya distribución fue la siguiente: 56%(5/9) muestran una lesión axonal motora y sensitiva de las cuatro extremidades, el 18% (2/9) muestran estudios normales, el 11%(1/9) una neuropatía axonal motora y sensitiva localizada en los miembros inferiores y el restante 11%(1/9) una neuropatía axonal sensitiva aislada. No se reporta lesión desmielinizante en ninguno de los casos evaluados. El rastreo del nervio mediano a nivel de la muñeca demuestra la presencia de túnel del carpo en 3/8 (38%) sujetos. Resulta importante mencionar que de los 5 pacientes que clínicamente manifestaban este síndrome, sólo fue posible realizarle el estudio a 2 de ellos, de los cuales sólo uno reveló hallazgos compatible con atrapamiento del nervio mediano en la muñeca y el otro no, sin embargo la ausencia de los hallazgos neurofisiológicos no descarta el diagnóstico. Igualmente resulta importante mencionar que dos sujetos sin síntomas presentaron claros datos de atrapamiento del nervio mediano a nivel de la muñeca. (Tabla 4)

La finometría demuestra falla autonómica en todos los sujetos cuya presentación fue la siguiente: mixta (parasimpática-simpática cardiaca y adrenérgica de los vasos sanguíneos) en el 62% de los casos y en el 38% de los casos se manifestó como disfunción adrenérgica de los vasos sanguíneos (disminución de la tensión arterial sistólica mayor de 20 mmHg y de la diastólica mayor de 10 mmHg durante el ortostatismo). Ningún sujeto con amiloidosis mostró disfunción parasimpática y simpática cardiaca, manifestado por pobre variabilidad de la frecuencia cardiaca y un ritmo cardiaco prácticamente fijo durante el clinostatismo y respiración rítmica. El porcentaje de variabilidad de la frecuencia cardiaca durante el reposo (clinostatismo) en los sujetos con amiloidosis fue de 13.3 ± 8.7 , en comparación con los sujetos sanos que reportan un porcentaje de variación de 30.8 ± 15.1 ($P= 0.001$). Durante la respiración rítmica en los sujetos con amiloidosis se observa una variabilidad de la frecuencia cardiaca de 9.8 ± 6.4 lpm en comparación con 25.8 ± 6.3 lpm del grupo de sujetos sanos ($P= < 0.001$). Tabla 5

En este mismo estudio durante el ortostatismo se confirma el diagnóstico de taquicardia postura transitoria en 15% de los sujetos con amiloidosis, por el aumento de la frecuencia cardiaca mayor de 30 lpm inmediato al ortostatismo asociado a un cuadro clínico compatible.

La hipotensión ortostática fue una constante en todos los sujetos con amiloidosis demostrado por la finometría, manifestado por reducción de la frecuencia cardíaca sistólica mayor de 20 mmHg y para la diastólica mayor de 10 mmHg durante los siguientes 3 minutos posteriores al ortostatismo y asociados a francos síntomas de hipoperfusión cerebral y tisular. Se presentó mareo, visión borrosa y cefalea opresiva de predominio occipital en el 69% de los sujetos con amiloidosis y en un caso presíncope que motivó la suspensión de la prueba. Ninguno de los sujetos sanos manifestó síntomas durante el ortostatismo. La tensión arterial sistólica desciende en promedio 55.1 ± 27.4 mmHg con un pico máximo de hasta 120 mmHg en los sujetos con amiloidosis, mientras que en los sujetos sanos el descenso fue de 44.6 ± 18.5 mmHg ($P=0.266$). La tensión arterial diastólica desciende 33.5 ± 12.0 mmHg con un pico máximo de 54 mmHg en los sujetos con amiloidosis y 25.3 ± 7.6 mmHg en los sujetos sanos ($P= 0.047$).

También se evaluó en conjunto la afección de las fibras nerviosas somática y autonómica en estos sujetos. Sólo a 9 de los 13 se les realizaron la conducción nerviosa y la finometría a la vez, a los 3 restantes sólo se les realizó finometría. El patrón encontrado fue el siguiente: el 78% tenían neuropatía somática-autonómica y 22% sólo neuropatía autonómica. Ninguno de los sujetos presentó neuropatía somática aislada.

DISCUSIÓN

La evaluación de la neuropatía somática y autonómica en los sujetos con amiloidosis resulta de vital importancia dada las consecuencias funcionales que tienen las mismas en este grupo particular de sujetos, sobretodo que las disautonomías pueden presentarse muy tempranamente en el transcurso de la enfermedad.²²⁻²⁸

En cuanto a la edad de aparición de los síntomas en nuestro estudio se observó una edad más temprana para la amiloidosis hereditaria que para la de origen primario. La edad de presentación para el padecimiento de origen hereditaria fue de 37 años comparable con los 33 años reportados por Plante y colaboradores, y la edad de presentación para la amiloidosis primaria fue de 54 años comparable con los 64 años reportados por la literatura.^{15,16}

En nuestro estudio la amiloidosis primaria presenta una relación hombre a mujer de 1:2 a diferencia de la relación 2:1 reportado por Kyle y colaboradores.¹⁵ La amiloidosis hereditaria no tiene predominancia por sexo dado su carácter autosómico dominante.

De todos nuestros sujetos con amiloidosis evaluados sólo el 15% tenían antecedentes médicos, sin embargo los mismo no predisponen a neuropatía somática o autonómica, por lo cual se concluye que todas las manifestaciones clínicas de estos pacientes, incluidas la neuropatía, son producto del deposito de amiloide en los diferentes tejidos.

El tiempo de evolución del padecimiento en todos los pacientes con amiloidosis en meses fue de 29 ± 23 independiente de su origen, en el caso de un origen hereditario su media fue de 31.7 ± 21 meses y en el origen primario de 25.7 ± 11 meses, sin diferencias significativas para nuestros grupos. ($P= 0.654$). Sin embargo está reportado que es dependiente del tipo específico de etiología y es más largo en sujetos con un origen primario y más corto y con una sobrevida menor en los sujetos con amiloidosis hereditaria.^{15, 16}

Todos los sujetos con amiloidosis independiente de su origen presentaron síntomas al momento de la valoración. La presentación de los síntomas en los sujetos con amiloidosis hereditaria de nuestra serie muestra un porcentaje de afección al nervio periférico del 100%, porcentaje ligeramente mayor al 63% reportado por Planté y colaboradores.¹⁶ Le siguen en orden de frecuencia los síntomas constitucionales (pérdida de peso, fatiga y debilidad) en cerca del 86% de los casos. Los síntomas autonómicos le siguen en importancia y se presentan con una frecuencia de 86%, ligeramente superior al 65% reportado por Planté.¹⁶ De estos síntomas autonómicos la intolerancia ortostática (mareo

ortostático e hipotensión ortostática) se presentan entre el 57 y 86% de los casos en nuestra serie ligeramente superior al 55% reportado, la impotencia se presenta en un porcentaje alto (86%) de nuestros pacientes con amiloidosis hereditaria superior al 38% reportado, la disfunción vesical se presentó en un 57% de los casos lo que se encuentra ligeramente por arriba del 28% reportado, los síntomas gastrointestinales (diarrea, vómito, estreñimiento y distensión abdominal) se presentan entre 43 y 57% de los casos que es comparable con el 54% reportado. La afección cardíaca manifestada como falla cardíaca y arritmia se presentó en el 28% de los casos comparable al 35% reportado. La falla renal se presentó en el 14% de los casos superior al 2% reportado. El síndrome del túnel del carpo se encontró en el 57% de los casos que es mayor al 23% reportado.¹⁶

En el caso de los sujetos con amiloidosis primaria: la neuropatía motora y/o sensitiva (83%), los síntomas constitucionales (fatiga, debilidad, pérdida de peso y debilidad) predominan en el cuadro con una frecuencia entre 67 y 83% de los casos lo cual es ligeramente superior al 50% reportado, la intolerancia ortostática (mareo y la hipotensión ortostática) representan entre el 33 y 67% de los casos comparado con el 65% reportado. Los síntomas gastrointestinales (diarrea y distensión abdominal) representan el 67% de los casos. La afección renal manifestada como falla renal se presenta en el 33% de los casos comparable con el 33% reportado, los síntomas cardiovasculares se presentan en el 17% de los casos comparado con el 25% reportado, el síndrome del túnel del carpo se presentó en el 15% de los casos comparado con el 25% reportado.^{1,2,15}

El estudio de conducción nerviosa es anormal en el 78% de los casos y muestra un patrón axonal en todos los casos con afección predominantemente motora y de miembros inferiores comparable con el 94% reportado por Wang y colaboradores.²⁹ El túnel del carpo se demuestra por medio de estudios neurofisiológicos en el 38% de los casos ligeramente superior al 25% reportado.¹⁶

La finometría demuestra neuropatía autonómica en el 100% de los sujetos con amiloidosis con la predominancia de afección autonómica mixta (cardíaca y de los vasos sanguíneos) comparable con el 94% reportado en la literatura.²⁹

Al evaluar en conjunto ambas neuropatías (somática y autonómica) se encontró que el 78% tenía neuropatía somática y autonómica comparable con el 83% reportado, en tanto que la neuropatía autonómica aislada que se presentó en el 22% es ligeramente superior al 11% reportado. La neuropatía somática aislada no se encontró en nuestra serie, sin embargo se ha reportado que puede estar presente en el 6% de los casos.²⁹

Al comparar la variabilidad de la frecuencia cardíaca en las diferentes maniobras con sujetos sanos y el comportamiento de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial durante el ortostatismo obtuvimos los siguientes hallazgos. El porcentaje de variabilidad de la

frecuencia cardiaca en los sujetos con amiloidosis fue de 13.3 ± 8.7 por ciento, con un valor mínimo de 4%, que en general se mantiene por debajo del 10% reportado como valor normal por Low.⁴ Los sujetos sanos por su parte muestran un valor mayor en el porcentaje de variabilidad de 30.8 ± 15.1 por ciento.

La variabilidad de la frecuencia cardiaca durante el ortostatismo reveló un valor de 9.8 ± 6.4 lpm en los sujetos con amiloidosis, que se mantiene por debajo de los 10 lpm en promedio reportado como normal.⁴ Los sujetos sanos muestran una variabilidad de la frecuencia comparativamente mayor de 25.8 ± 6.3 lpm.

La variabilidad de la frecuencia cardiaca también fue valorada durante el ortostatismo y observamos que en los sujetos con amiloidosis la variabilidad fue menor, de 9.8 ± 6.4 lpm en reposo, que la observado en los sujetos sanos 32.2 ± 7.0 lpm.

Tanto la baja variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo, respiración rítmica y ortostatismo reflejan una disfunción parasimpática y simpática cardiaca franca en los sujetos con amiloidosis.

Durante el ortostatismo igualmente se puede valorar otro aspecto en relación de la frecuencia cardiaca. En dos sujetos con amiloidosis se observó un aumento anormal de la frecuencia cardiaca mayor de 30 lpm, lo cual es compatible con una disfunción adrenérgica periférica y se denomina síndrome de taquicardia postural transitoria o POTS.³⁷ Lo cual no se observo en los sujetos sanos y habla de disfunción adrenérgica de los vasos sanguíneos en este grupo de sujetos.

Igualmente durante el ortostatismo se valora la variación de la tensión arterial sistólica y diastólica. La tensión arterial sistólica en los sujetos con amiloidosis se reduce 55.1 ± 27.4 mmHg que supera el 20% normal reportado, sin embargo este descenso no es muestra diferencia estadísticas al compararlo con el descenso de 44.6 ± 18.6 mmHg reportado en los sujetos normales. La tensión arterial diastólica en los sujetos con amiloidosis también muestra un descenso significativo durante la maniobra de 33.5 ± 12 mmHg que supera los 10 mmHg reportados como normales y es mayor en comparación con el grupo de sujetos sanos en donde el descenso fue de 25.3 ± 7.6 mmHg.³⁷

Este descenso en la tensión arterial sistólica y diastólica es francamente sintomática hasta en el 69% de los sujetos con amiloidosis y condiciona limitación funcional importante, lo cual demuestra una disfunción adrenérgica severa de os vasos sanguíneos manifestada como hipotensión arterial ortostática.

CONCLUSIÓN

La amiloidosis es una enfermedad sistémica que afecta al sistema nervioso somático y autonómico de manera variable según el origen de la afección. Las manifestaciones autonómicas pueden ser muy discapacitantes y presentarse tempranamente en la evolución de la enfermedad.^{22,28} En nuestro estudio al igual que en la literatura la edad de inicio de los síntomas en los sujetos con un origen hereditario del padecimiento fue de 37.1 ± 4.5 años, siendo esta menor que los 54 ± 18 años a los que inicia la amiloidosis de origen primario. La relación por sexo igualmente es dependiente del origen de la patología, a excepción del tipo hereditario el cual sigue generalmente un patrón autosómico dominante. En nuestro estudio los sujetos con un origen primario de la patología muestran una relación hombre: mujer 1: 2 a diferencia de los otros estudios en donde predominan los hombres.

Sólo el 15% de los sujetos con amiloidosis muestran antecedente médicos que incluyen en nuestro estudio a la hipertensión y la falla renal, sin que estos influyan de alguna manera en la predisposición para padecer de neuropatía somática y/o autonómica.

El tiempo de evolución para la amiloidosis independiente de su origen fue de 29 ± 23 meses y al momento de la evaluación todos los sujetos presentaban síntomas. Los síntomas más frecuentes para los sujetos con amiloidosis hereditaria fueron: neuropatía motora y sensitiva (100%), constitucionales (86%), autonómicos (86%), túnel del carpo (57%), afección cardíaca (28%), y renales (14%). En el caso de la amiloidosis primaria fueron: los síntomas motores y sensitivos (83%), constitucionales (83%), autonómicos (67%), gastrointestinales (67%), renales (33%), cardíaca (17%) y túnel del carpo (15%). Comparable con lo reportado en la literatura. En el caso particular de la impotencia esta fue más frecuente en los sujetos con un origen hereditario.

La conducción nerviosa demostró la presencia de neuropatía axonal motora y sensitiva en el 78% de los casos un rango muy similar al reporto por otros. El patrón de afección del nervio periférico observado fue: una afección axonal motora y sensitiva de las cuatro extremidades (56%), conducción normal (18%), neuropatía axonal motora y sensitiva de miembros inferiores (11%) y neuropatía axonal motora y sensitiva de miembros inferiores (11%). El túnel del carpo tiene una frecuencia de 38%, similar a lo reportado por otros autores.

La finometría demostró disautonomías en todos los sujetos con amiloidosis independiente de su origen, lo cual es comparable con otros estudios en los cuales la disautonomías se presentan en un alto porcentaje. Se demuestra una afección autonómica mixta (parasimpática-simpática cardíaca y adrenérgica de los vasos sanguíneos) en el 62% de los casos y disfunción adrenérgica de los vasos sanguíneos en el 38% de los casos.

La disfunción autonómica cardíaca es evidente durante la valoración de la frecuencia cardíaca en reposo (clinostatismo), respiración rítmica y ortostatismo. Al comparar a los sujetos con amiloidosis y los sujetos sanos se observa que en los sujetos enfermos el porcentaje de variabilidad de la frecuencia cardíaca de 13.3 ± 8.7 es menor en comparación con 30.8 ± 8.7 de los sujetos sanos. En la respiración rítmica la variabilidad en los sujetos con amiloidosis igualmente muestran una variación menor de la frecuencia cardíaca de 9.8 ± 6.4 lpm en comparación con 25.8 ± 6.3 lpm de los sujetos sanos. La frecuencia cardíaca durante el ortostatismo también muestra pobre variabilidad igualmente y en dos casos se cumple con los criterios de POTS.

La disfunción adrenérgica de los vasos sanguíneos se demuestra por la reducción de la tensión arterial diastólica durante el ortostatismo en donde los sujetos enfermos muestran un descenso mayor que los sujetos sanos, siendo de 33.5 ± 12 mmHg para los enfermos y de 25.3 ± 7.6 en los sanos. La tensión arterial sistólica durante el ortostatismo muestra una reducción significativa y comparable en valores absolutos en los dos grupos y no puede ser utilizada para hacer aseveraciones.

Los pacientes con amiloidosis muestran el siguiente patrón de daño a la fibra nerviosa y autonómica: neuropatía mixta (autonómica y somática) en el 78% y autonómica aislada en el 22% de los casos, ambos valores similares a lo reportado por otros autores.

La presencia de disfunción autonómica y somática en gran porcentaje de estos pacientes y su severidad nos obliga a realizar una adecuada evaluación clínica y neurofisiológica con el fin de hacer un diagnóstico y manejo temprano de estas complicaciones, con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes en la medida de las posibilidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle RA, Kelly JJ, Dyck PJ. Amyloidosis and neuropathy. In: Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Peripheral Neuropathy*, 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005:2427–2451.
2. Kaufmann, H. Disautonomías más comunes. *Rev Neurol*. 2003;36:93-96
3. Nogués M, Saadia D, Klein F. Dsfunción autonómica en lesiones del sistema nervioso central y periférico. *Rev. Neurol*. 2000.;25(2):40-48.
4. Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc*. 1993;68(8):748-752.
5. Suarez G, Opfer-Gerking T, Offord M. The autonomic symptom profile. A new instrument to assess autonomic symptoms. *Neurology* 1999;52:523-528.
6. Eriksson M, Schonland S, Yumlu S, et al. Hereditary apolipoprotein AI-associated amyloidosis in surgical pathology specimens. *J Mol Diagn*. 2009;11:257–262.
7. Westermark P. Aspects on human amyloid forms and their fibril polypeptides. *FEBS J*. 2005;272:5942– 5949.
8. Hawkins PN. Diagnosis and treatment of amyloidosis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56:631–633.
9. Harrison T, Fauci A, Braunwald E, Kasper D. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. McGraw-Hill. Edición 16. 2005
10. Sullivan J, Twitchell T, Gherardi G, VanderLaan W. Amyloid Polineuropathy. *Neurology*. 1955;5:847.
11. Sipe JD, Cohen AS. Amyloidosis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005:2024–2029.
12. Kyle RA, Linos A, Beard CM, et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79:1817–1822.
13. Perfetti V, Colli Vignarelli M, Anesi E, et al. The degrees of plasma cell clonality and marrow infiltration adversely influence the prognosis of AL amyloidosis patients. *Haematologica*. 1999;84:218–221.
14. Hoffman J, Jhanwar S, Comenzo RL. AL amyloidosis and progression to multiple myeloma with gain(1q). *Br J Haematol*. 2008;144:963–964.
15. Kyle RA, Gertz MA. Systemic amyloidosis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1990;10:49–87.
16. Planté-Bordeneuve V, Lalu T, Misrahi M, Reilly M, Adams D. Genotypic-phenotypic variations in a series of 65 patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*. 1998;51:708-14.
17. Reilly MM, Staunton H. Peripheral nerve amyloidosis. *Brain Pathol*. 1996;6:163–177.
18. Xeiwokan J, Woltmanh. W. Amyloid neuritis. *Arch. Neurol. & Psychiat*. 47:133, 1942.
19. Ritama V, Bjorkestegn A. Amyloid neumpathy. *AM. Med. Int. Fenniae* 43:152.1954.

20. Li K, Kyle RA, Dyck PJ. Immunohistochemical characterization of amyloid proteins in sural nerves and clinical associations in amyloid neuropathy. *Am J Pathol.* 1992;141:217–226.
21. Rajkumar SV, Gertz MA, Kyle RA. Prognosis of patients with primary systemic amyloidosis who present with dominant neuropathy. *Am J Med.* 1998; 104:232–237.
22. Ando Y Suhr OB. Autonomic dysfunction in familial amyloidotic polineurpathy (FAP). *Amyloid.* 1998;5(4):288-300.
23. Andrade C. A peculiar form of peripheral neuropathy: familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of peripheral nerves. *Brain.* 1952; 75(3):408-427.
24. Duston MA, Skinner M, Anderson J, Cohen AS. Peripheral neuropathy as an early marker of AL amyloidosis. *Arch Intern Med.* 1989;149(2):358-360.
25. Dyck PJ, Lambert Eh. Dissociated sensation in amyloidosis: compound action potentials; quantitative histologic and teased fibers; and electron microscopic studies of sural nerve biopsies. *Trans Am Neurol Assoc.* 1968;93:112-115.
26. Gertz MA, Kyle RA. Primary systemic amyloidosis-a diagnostic primer. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(12):1505-1519.
27. Gertz Ma, Kyle RA, Thibodeau SN. Familial amyliodosis: a study of 52 North American-born patients examined during a 30-year period. *Mayo Clin Proc.* 1992;67(5):428-440.
28. Kelly JJ Jr, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann Neurol.* 1979;6(1):1-7.
29. Wang A, Fealey R, Tonette G, Low P. Patterns of Neuropathy and Autonomic Failure in Patients with Amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(11):1226-1230.
30. Low PA, McLeod JG. The Autonomic Neuropathies. In Low PA, ed. *Clinical Autonomic Disorders.* Boston: Little Brown; 1993. p. 395-421.
31. Santiago S, Espinosa M, Pérez-Conde M, Merino M, Ferrer T. Afección de fibras finas en la patología del nervio periférico. *Rev Neurol.* 1999;28(6):543-554.
32. Coelho T, Ferreira C, Ribeiro. P. Contribuição do estudo dos lineares de sensibilidade térmica e dos reflexos autonómicos cardiorespiratórios para o diagnóstico precoce de neuropatia amiloidótica familiar. *Rev Neurol* 1998; 26: 493.
33. Andrews T, Colon-Otero G, Calamia K, Menke D, Boylan K, Kyle R. Utility of subcutaneous fat aspiration for diagnosing amyloidosis in patients with isolated peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:1287-1290.
34. Kelly JJ. The electrodiagnostic findings in peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve.* 1983;6:504–509.
35. Autonomic function and dysfunction. Appendix A. Assessment: Clinical autonomic testing. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 1996;46:873-880.
36. Goldstein D, Low P. Clinical Evaluation of the Autonomic Nervous System. *Continuum Lifelong Learning Neurol.* 2007; 13(6):33-49.
37. Freeman R. Assessment of cardiovascular autonomic function. Review. *Clinical Neurophysiology.* 2006;117:716-730.
38. Ewing DJ. Practical bedside investigation of diabetic autonomic failure. In: Bannister, R (editor). *Autonomic Failure.* Oxford: Oxford University Press pp. 1983: 371-405.

39. "Laboratory Evaluation of Autonomic Function." Low, PA. In *Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management*, 2nd ed., Low, PA, editor. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers (1997): chapter 15, 179-208.
40. Levin AB. A simple test of cardiac function based upon the heart rate changes induced by Valsalva maneuver. *Am J Cardiol*. 1966;18:90-99.
41. Ewing DJ, et al. Immediate heart-rate response to standing: simple test for autonomic neuropathy in diabetes. *Br Med J*. 1978;1:145-147.
42. Stalberg E, Nogués M. Autonomic analysis of heart rate variation. I Method and reference values in healthy controls. *Muscle & Nerve*. 1989; 12:993-1000.
43. Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spüler M, Mühlen H, Mayer P, Gries FA. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabet Med*. 1992;9(2):166.
44. Fealey RD. The thermoregulatory sweat test. In: Low PA editor. *Clinical Autonomic Disorders*. Boston: Little Brown and Company. 1993:217-229.
45. Schondorf R. The role of the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function. In: Low OA, editor. *Clinical Autonomic Disorders*. Boston: Little, Brown and Company. 1993: 231-241.
46. Guilleminault C, et al. The impact of autonomic nervous system dysfunction in breathing during sleep. *Sleep*. 1981;4:362-278.
47. Benarroch E. Cardiac rhythm. In: Benarroch E, editor. *Central Autonomic Network; Functional organization and clinical correlations*. Primera Edición. New York. Futura. 1997: 169-196.
48. Fagius J, Wallin BG: Microneurographic evidence of excessive sympathetic outflow in the Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 1983; 106:589-600.
49. CallejaPascual JM, MartínezMena MJ, Espinosa Castelló ML, SantiagoPérez S, PérezConde MC, Ferrer T. Amiloidosis primaria. Estudio neurofisiológico del espectro completo de las fibras del nervio periférico. *Rev Neurol* 1998; 26: 493.
50. Ewing DJ, Clarke BF. Diabetic neuropathy: a clinical view point. In Dyck PJ, Thomas PK, eds. *Diabetic neuropathy*. Philadelphia: WBS aunders; 1987. p. 66-88.
51. Autonomic function and dysfunction. Appendix A. Assessment: Clinical Autonomic Testing. Report of the Therapeutics and Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Continuum.
52. Low PA: Laboratory evaluation of autonomic failure, in Low PA (ed): *Clinical Autonomic Disorders: Evaluation and Management*. Boston, Little, Brown & Co, 1993, pp 169–197
53. Low PA, Offer-Gehrking TL, Proper CJ, Zimmerman I: The effect of aging on cardiac autonomic and postganglionic sudomotor function. *Muscle Nerve* 1990;13:152–157
54. Wheeler T, Watkins PH: Cardiac denervation in diabetes. *BMJ* 1973;4:584–586.
55. Freeman R, Kaufmann H. The autonomic neuropathies. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology* 2007;13:1-280.

ANEXOS

Tabla N. 1 Características generales de sujetos del estudio

	Casos n=13(%)	Sanos n=13(%)	P
Número de Sujetos	13	13	
Edad (media \pm DS)	47 \pm 14.3	42 \pm 4.7	0.256
Sexo (femenino)	5(38)	9(69)	0.238
Antecedentes	2(15)	0(0)	
Tipo de amiloidosis			
Hereditaria	7(54)	0(0)	
Primaria	6(46)	0(0)	

Los datos muestran frecuencia, % media y DS, comparación T test

Tabla N. 2 Características de los sujetos según el tipo de amiloidosis

	Hereditaria n=7(%)	Primaria n=6(%)	P
Edad de inicio de síntomas	37.1 \pm 4.5	54 \pm 18	0.035
Tiempo de evolución (meses)	31.7 \pm 21	25.7 \pm 11	0.654

Los datos muestran frecuencia y %, comparación T test

Tabla N.3 Manifestaciones clínicas según la etiología de la amiloidosis

Hallazgo	Hereditaria n=7 (%)	Primaria n=6 (%)	P
Neuropatía motora y sensitiva	7 (100)	3 (50)	0.070
Fatiga	6 (86)	5 (83)	0.500
Pérdida de peso	6 (86)	5 (83)	
Mareo ortostático	6 (86)	4 (67)	0.455
Impotencia	6 (86)	1 (17)	0.015
Debilidad	5 (71)	4 (67)	0.500
Hipotensión ortostática	4 (57)	2 (33)	0.392
Disfunción vesical	4 (57)	1 (17)	0.175
Diarrea	4 (57)	4 (67)	0.576
Síndrome de túnel del carpo	4 (57)	1 (17)	0.247
Síncope	3 (43)	2 (33)	0.608
Vómito	3 (43)	3 (50)	0.608
Estreñimiento	3 (43)	2 (33)	0.608
Distensión abdominal	3 (43)	4 (67)	0.348
Cardiológicos	2 (28)	1 (17)	0.576
Renales	1 (14)	2 (33)	0.424
Hepáticas	0 (0)	2 (33)	0.182
Neuropatía sensitiva pura	0 (0)	2 (33)	0.192
Neuropatía motora pura	0 (0)	0 (0)	

Los datos representan frecuencia y %, comparados con Chi cuadrado

Tabla N.4 Hallazgos en conducción nerviosa en sujetos con amiloidosis

Hallazgos	Casos n=9 (%)
Neuropatía axonal motora y sensitiva de 4 extremidades	5 (56)
Estudio normal	2 (18)
Neuropatía axonal motora y sensitiva de extremidades inferiores	1 (11)
Neuropatía axonal sensitiva de 4 extremidades	1 (11)

Los datos corresponden a frecuencias y %

Tabla N5. Hallazgos en la Finometría de los sujetos con amiloidosis y sanos

Hallazgos	Casos n=13	sano n=13	P
Porcentaje de variación de la Frecuencia cardiaca en reposo	13.3 ± 8.7	30.8 ± 15.1	0.001
Variación de la frecuencia cardiaca durante respiración rítmica (lpm)	9.8 ± 6.4	25.8 ± 6.3	< 0.001
Aumento de la frecuencia cardiaca en ortostatismo (lpm)	17.1 ± 12.7	32.2 ± 7.0	0.001
Disminución de la presión arterial sistólica en ortostatismo	55.1 ± 27.4	44.6 ± 18.5	0.266
Disminución de la presión arterial diastólica en ortostatismo	33.5 ± 12.0	25.3 ± 7.6	0.047

Los datos corresponden a frecuencias y %, comparado con T test

Fig.1 Arrastre de la frecuencia cardiaca (HR) y tensión arterial durante la respiración rítmica

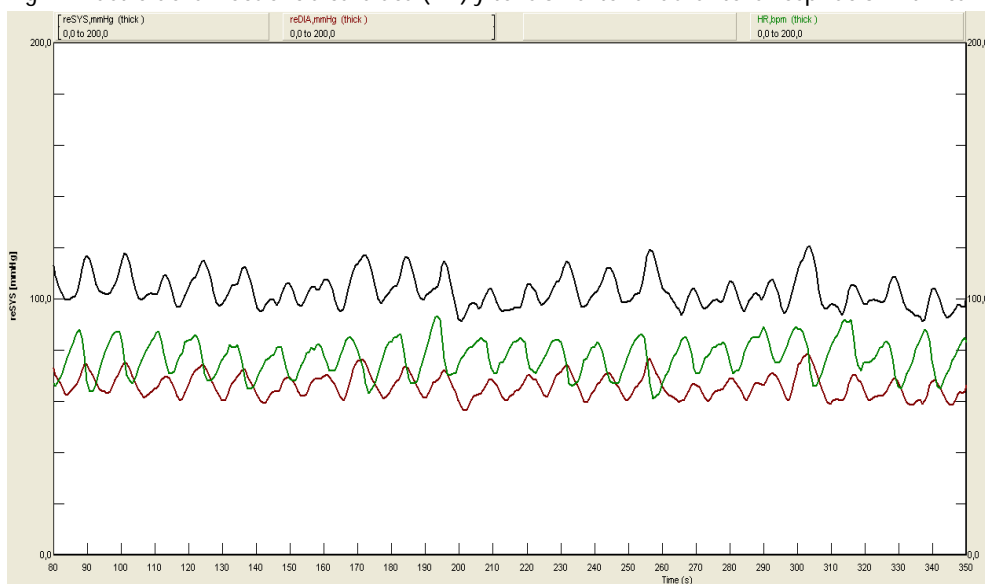


Fig. 2 Frecuencia cardiaca (HR) y tensión arterial sistólica (reSYS) y diastólica (reDIA) durante el ortostatismo

