



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES C.M.N. SIGLO XXI

**COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE BIOPSIA DE TEJIDO
ADIPOSO PERIUMBILICAL VERSUS BIOPSIA DEL TEJIDO AFECTADO EN
PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL DE LA UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

TESIS

QUE PRESENTA

DRA. ANDORENI REYNA BAUTISTA OCAMPO

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE

MEDICINA INTERNA

ASESORES

M. en C. JUAN CARLOS ANDA GARAY

DRA. JIMENA RAMÍREZ DE AGUILAR FRÍAS

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



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.

**COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE BIOPSIA DE TEJIDO
ADIPOSO PERIUMBILICAL VERSUS BIOPSIA DEL TEJIDO AFECTADO EN
PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL DE LA UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**





DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

JEFE DE SERVICIO Y TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
ASESOR



DRA. JIMENA RAMÍREZ DE AGUILAR FRÍAS

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
ASESORA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 03 de junio de 2019

Dr. Juan Carlos Anda Garza

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE BIOPSIA DE TEJIDO ADIPOSITO PERIUMBILICAL VERSUS BIOPSIA DEL TEJIDO AFECTADO EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL, DE LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3601-095

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

IMSS

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE BIOPSIA DE TEJIDO
ADIPOSO PERIUMBILICAL VERSUS BIOPSIA DEL TEJIDO AFECTADO EN
PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL DE LA UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**

Alumna:

Dra. Andoreni Reyna Bautista Ocampo

Residente de 4º. Año de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro Médico
Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono 56 27 69 00 Ext 21544

Teléfono celular: 777 143 09 10

Correo electrónico: andoreni_323@live.com.mx

Investigador principal:

Dr. Juan Carlos Anda Garay

Jefe de Servicio de Medicina Interna, Profesor Titular del Curso de Medicina Interna,
Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono 55 35 22 23 20

Teléfono jefatura: 56 27 69 09

Correo electrónico: estumed@hotmail.com juan.andag@imss.gob.mx

Investigadora asociada:

Dra. Jimena Ramírez de Aguilar Frías

Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades Centro
Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Teléfono 56 27 69 00 Ext 21544

Correo electrónico: jimena.ramirezdeaguilar@gmail.com

Agradecimientos:

A Zuluay y Yanueh por estar ahí en los momentos más difíciles, por haber estado unidas cuando todo parecía sombrío.

A mi mamá Ma. Del Rocío Ocampo Vicario por su apoyo incondicional, por las enseñanzas, porque dio todo para cuidarme, porque no sería lo mismo sin ella.

A mi padre Pascual Bautista Cisneros, sin él no hubiese tomado esa decisión.

A Juan José por su apoyo incondicional en los momentos más difíciles.

A mis amigos la familia que escogí y que siempre me apoyó.

A mis asesores de tesis por su apoyo y por su amabilidad al brindarme la ayuda necesaria para realizar éste proyecto.

A mis profesores y médicos adscritos del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI por sus enseñanzas y apoyo.

ÍNDICE

RESÚMEN	7
DATOS DE LA TESIS	8
INTRODUCCIÓN	9
JUSTIFICACIÓN	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	16
Objetivo principal	
Objetivos secundarios	
HIPÓTESIS	17
MATERIAL Y METODO	18
Diseño de estudio	18
Universo de trabajo	18
Tamaño de la muestra	18
Criterios de selección	18
Criterios de inclusión	18
Criterios de exclusión	18
Criterios de eliminación	18
Variables de estudio	18
Variables dependientes	18
Variables independientes	18
METODOLOGIA Y PROCEDIMIENTOS	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	23
IMPLICACIONES ÉTICAS	23
RECURSOS FINANCIEROS Y FACTIBILIDAD	23
Recursos humanos	
Recursos materiales	
Recursos económicos	
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	30
CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
ANEXOS	38
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	38
CONSENTIMIENTO INFORMADO	39

Resumen

Antecedentes

Amiloidosis son grupo de enfermedades cuya característica es el depósito de fibras de amiloide en tejidos blandos; con manifestaciones multisistémicas, el diagnóstico se realiza con la demostración histopatológica de las fibrillas mediante la tinción de Rojo Congo, con posterior caracterización por inmunohistoquímica. La biopsia del tejido afectado es el método más sensible; usualmente riñón y corazón suelen ser los órganos más comúnmente afectados, por lo que la obtención de la muestra no está exenta de riesgos, por lo que el tejido subcutáneo adiposo abdominal es el método de tamizaje ideal por ser poco invasivo a su obtención, con una sensibilidad variable pero alta especificidad.

Objetivo, Comparar el rendimiento diagnóstico de las biopsias de grasa periumbilical subcutánea contra las biopsias del órgano afectado en pacientes con amiloidosis AL en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del período comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2018.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo, de tipo transversal, retrospectivo. Se realizó en pacientes del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, del período comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2018.

Análisis estadístico: estadística descriptiva consistente en frecuencias y porcentajes de variables cualitativas, se calcularán medias y desviación estándar en aquellas variables numéricas con distribución normal. Medianas y rangos para aquellas variables cuantitativas de libre distribución. Establecimos mediante χ^2 la comparación de porcentajes de certeza diagnóstica en cada procedimiento.

Resultados: Se identificaron 14 casos de amiloidosis en un período de 9 años, de éstos sólo el 14.3 % se comprobó como amiloidosis familiar. Los síndromes más comunes al inicio de la enfermedad fueron la insuficiencia cardíaca y el síndrome nefrótico en amiloidosis AL. En amiloidosis familiar fue la neuropatía periférica. El tejido adiposo periumbilical fue biopsiado en un 79 %, sólo en un 33.3 % de los casos se obtuvo biopsia renal.

Conclusiones: Existe una menor proporción de verdaderos negativos de los pacientes con biopsia de grasa periumbilical contra los resultados de la biopsia renal, pero no presenta significancia estadística por el número limitado de pacientes.

Comparación del rendimiento diagnóstico de biopsia de tejido adiposo periumbilical versus biopsia del tejido afectado en pacientes con amiloidosis AL de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Palabras clave:

1. Amiloidosis AL
2. Tinción rojo Congo
3. Biopsia periumbilical

Datos de la tesis

DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera No. de cuenta	Bautista Ocampo Andoreni Reyna 777 1430910 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Medicina Interna 41003596
DATOS DE LOS ASESORES	
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Anda Garay Juan Carlos
Apellido paterno Apellido materno Nombre	Ramírez de Aguilar Frías Jimena
DATOS DE LA TESIS	
Título No. de páginas Año Número de registro	Comparación del rendimiento diagnóstico de biopsia de tejido adiposo periumbilical versus biopsia del tejido afectado en pacientes con amiloidosis AL de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI 40 2019 R-2019-3601-095

Introducción

En éste trabajo de investigación se comparó el rendimiento diagnóstico de las biopsias de grasa periumbilical subcutánea contra las biopsias del órgano afectado en pacientes con amiloidosis AL en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del período comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2018; es importante resaltar que la unidad hospitalaria donde se realizó el estudio es una unidad médica de alta especialidad y por tanto un centro de concentración a nivel nacional. Esto nos confiere la capacidad de recibir pacientes con enfermedades de baja prevalencia a nivel nacional y mundial, su infraestructura y personal altamente calificado nos permite abordar patologías de diagnóstico difícil, con baja prevalencia (previamente mencionado), así como ofrecer un tratamiento óptimo a nuestra población derechohabiente. Finalmente, éste trabajo intentó presentar una visión general de las características de la amiloidosis AL.

Marco teórico

Definición

La amiloidosis es un grupo heterogéneo de enfermedades raras cuya característica en común es el depósito de fibras de amiloide en tejidos blandos. (1) La palabra amiloide viene de *amylon* (griego) que significa similar al almidón, así como del latín *amylum* (almidón). El término fue usado en botánica y adoptado por Virchow en 1854 (2).

Epidemiología

El tipo más frecuente de amiloidosis en los países desarrollados es el tipo AL. Al ser una enfermedad rara son escasos los datos epidemiológicos registrados, en Estados Unidos se ha reportado una incidencia de 3 a 5 casos por millón años persona. En el Reino Unido se ha registrado una incidencia de 1 en cada 100 000 años-persona, en Suecia (3). En México son aún más escasos los datos, de hecho se estima una prevalencia de mutaciones de TTR de 0.89 en 100 000 habitantes (4).

Fisiopatología

El amiloide es un material fibrilar que proviene de proteínas precursoras diversas las cuales se depositan en una conformación β plegada u hoja β , dicha estructura polimérica se une por puentes de hidrógeno formando largos protofilamentos. Dos o más protofilamentos idénticos interaccionan en las cadenas laterales para formar las fibrillas características de 10 nm de espesor. Al aplicarse cristalografía de rayos X las fibras de amiloide producen señales de difracción a 4.7 y 10 angstroms(1). Existen otros componentes de en los depósitos como lo son el

componente sérico del amiloide (SAP), proteoglucono de heparán sulfato, íntimamente relacionados a las fibrillas (2).

El material fibrilar se autoensambla resultando en una conformación altamente ordenada, que puede ocurrir en presencia de proteínas anormales como las hereditarias que incluyen AFib (fibrinógeno A cadena α), Alys (lisozima), AApoAI y AApoAII (apolipoproteína AI y AII) y ATTR (transtirretina). También puede formarse de proteínas silvestres como en la amiloidosis senil de la transtirretina silvestre, o el incremento en la producción como en la AA (infecciones crónicas, afectaciones inflamatorias) o disminución en la eliminación como en A β 2m (en pacientes con enfermedad renal crónica por acúmulo de β 2microglobulina), la amiloidosis también puede ser transmitida por priones(1). Se han descrito más de 32 proteínas que pueden formar amiloide en seres humanos, el tipo más común de amiloidosis en países desarrollados es el tipo AL(3,5).

Manifestaciones clínicas

Son diversas las manifestaciones clínicas de la amiloidosis sistémica siendo poco específicas al tipo de amiloidosis, lo que complica el diagnóstico y lo retrasa. Se consideran patognomónicas en el caso del tipo AL la macroglosia y púrpura periorbitaria, sin embargo ocurren en menos de un tercio de los casos, así como la última también se presenta en otros tipos de amiloidosis.

Los órganos más comúnmente afectados son: corazón(71 %), riñones(58 %), tracto gastrointestinal (22 %), sistema nervioso (23 %) e hígado (16 %); tejidos blandos es poco común la presentación (10 %)(5-7).

La afectación cardíaca es esencialmente pronóstica, es común la fatiga, disnea de esfuerzo, edema periférico, ingurgitación yugular, derrame pleural, otra menos común son las arritmias causantes de síncope o muerte súbita; las dos primeras como manifestaciones iniciales que progresan rápidamente. Todos los tipos de amiloidosis cardíaca comparten el aspecto histopatológico común, la acumulación extracelular y produciendo rigidez cardíaca sin dilatación compensatoria que resulta en una cardiopatía restrictiva que involucra ambos ventrículos; la infiltración auricular por amiloide casi siempre presente, causa disfunción contráctil. El electrocardiograma en la amiloidosis AL usualmente presenta bajo voltaje en las derivaciones de las extremidades, ocasionalmente alto en las derivaciones precordiales. El ecocardiograma típicamente muestra engrosamiento concéntrico del ventrículo izquierdo con engrosamiento regular del ventrículo derecho(8).

Afectación renal usualmente surge como una proteinuria no selectiva o un síndrome nefrótico; con clínica de edema periférico, anasarca, orina espumosa. Pueden mostrarse en estudios de laboratorio dislipidemia tipo hipertrigliceridemia, hipoalbuminemia, así como nefromegalia por métodos de imagen(7).

En el contexto de la amiloidosis gastrointestinal la manifestación más comúnmente conocida es la macroglosia que se presenta en el 10 al 20 % de los casos, con complicaciones posteriores del habla, masticación, incapacidad para cerrar la cavidad oral, así como púrpura oral. El depósito de amiloide en el esófago ocasiona dismotilidad, hematemesis ocasional. En estómago se presenta náusea, vómito, dolor abdominal, hematemesis, obstrucción pilórica, gastroparesia. La región más afectada es el intestino delgado, en el tipo AL invade principalmente la muscularis mucosae, mientras que el tipo AA invade la lámina propia; la manifestación principal es la malaabsorción que puede deberse a la neuropatía autonómica de los plexos mientéricos como a la miopatía ocasionada por la infiltración amiloide, el sobrecrecimiento bacteriano por dismotilidad o isquemia por afectación vascular. La afectación hepática se presenta hasta en un 70 % de los pacientes con amiloidosis, la mayoría presenta hepatomegalia, con elevación de los niveles séricos de fosfatasa alcalina; hiperbilirrubinemia se encuentra en el 5 % de los pacientes y les confiere un mal pronóstico.(9)

La neuropatía periférica mixta sensitiva y motora se presenta en un 20 % de los casos, mientras que la neuropatía autonómica hasta en un 15 %, representan manifestaciones clínicas relevantes de la amiloidosis. Los síntomas comunes son las parestesias, hipoestesia y dolor, hipotensión ortostática. (3,7,10)

Síndrome del túnel del carpo como manifestación de infiltración amiloide en tejidos blandos es casi exclusivo de amiloidosis, además de ser común al inicio de la enfermedad, también es frecuente el incremento de volumen de glándulas salivales y tejidos blandos submandibulares. (3,10)

Diagnóstico

Ante las múltiples manifestaciones clínicas que sugieren daño multiorgánico, el diagnóstico de amiloidosis es histológico y se requiere de biopsia(1). Generalmente la biopsia del tejido afectado es el método más sensible sin embargo como ya se comentó antes en el caso del corazón o riñones que son los órganos más comúnmente afectados, obtener biopsias de dichos sitios no está exento de riesgos. De manera que los procedimientos menos invasivos son preferidos(5,7) . La tinción de Rojo Congo es la más usada para el diagnóstico histopatológico de la amiloidosis, ésta tinción fue descubierta en 1883 por el químico Paul Bottiger.

La tinción del Rojo Congo no es específica de la amiloidosis, puede teñir también tejido elástico en la dermis, depósitos hialinos coloides, proteinosis lipídica, colágeno, se ha descrito que los falsos positivos en las tinciones de Rojo Congo dependen de la concentración de sal. (11)

De hecho múltiples variables influyen en su sensibilidad y especificidad como el sitio de la biopsia, la técnica de tinción así como condiciones de alta concentración de etanol, alta concentración salina, pH alcalino afectan la unión del tinte con el amiloide, a pesar de las condiciones tan extremas mencionadas se pueden obtener

falsos positivos por la unión del tinte a fibras de colágeno y proteínas del citoesqueleto. Otros factores que influyen mencionadas por Devata et al, son el tipo de población estudiada, la gravedad de la enfermedad, la cantidad de amiloide en los tejidos estudiados, expertise de los patólogos, tipo de microscopio, calidad del filtro polarizador, obscuridad del cuarto, tiempo de observación y búsqueda del amiloide(11).

Por consiguiente en una prueba diagnóstica buscamos su rentabilidad, fácil acceso, mínima invasión, costo-beneficio, alta sensibilidad y especificidad. En el caso de la enfermedad a tratar en éste estudio la amiloidosis sistémica su diagnóstico depende de la identificación de amiloide en los tejidos. Desde 1973 Westmark and Stenkvis instauraron el aspirado de grasa subcutánea abdominal como método diagnóstico, se ha reportado una sensibilidad variable entre estudios, con una especificidad excelente, Halloush et al 2010, reportó una sensibilidad del 19 %, con una especificidad del 100 %, usando tinción de Rojo Congo y microscopia de luz con un valor predictivo positivo de 100 % y un valor predictivo negativo de 25 %(12). Un estudio previo similar reportó una sensibilidad del 22 %(13).

En contraste con un estudio previo de Van Gameren et al. 2006, donde se encontró que el aspirado de grasa subcutánea con aguja fina para la detección de amiloidosis como el método para detectar amiloidosis con una sensibilidad del 80 %, estudiaron a 120 pacientes de un grupo estándar con el diagnóstico ya establecido de amiloidosis y calcularon la sensibilidad de las biopsias de los siguientes tejidos: médula ósea 63 %, recto 83 %, riñón 98 %, estómago 83 %, hígado 87 %, corazón 89 %, piel 63 %, nervio 88 %. Concluyeron que el aspirado de tejido adiposo subcutáneo es un método de elección para tamizaje de amiloidosis sistémica, por su accesibilidad, rapidez, seguro, con una alta rentabilidad diagnóstica, además de proponer también la biopsia de recto a la par de la realización de la aspiración de tejido graso subcutáneo(14).

Dentro de la literatura se encuentra gran variación respecto a la sensibilidad y especificidad del aspirado de tejido graso subcutáneo abdominal; en un estudio de Bogov et al 2008, se analizaron en 115 pacientes con sospecha diagnóstica de amiloidosis sistémica, se les realizó biopsia de grasa subcutánea y se encontró una sensibilidad del 90 %(15).

En un estudio en Japón en 18 pacientes con amiloidosis, evaluaron la utilidad de la biopsia de glándula salival para diagnosticar amiloidosis por cadenas ligeras comparando contra biopsias de médula ósea y de piel en los mismos pacientes; encontraron una sensibilidad en las biopsias de glándula salival del 89 %, médula ósea 77 %, tejido graso subcutáneo 72 %; sugiriendo que las glándulas salivales son un sitio apropiado para diagnosticar amiloidosis AL (16).

En el caso especial de la amiloidosis cardíaca el gold estándar de diagnóstico es la biopsia endomiocárdica con tinción de rojo Congo, pero la obtención de la muestra resulta ser de alto riesgo puesto que acarrea graves complicaciones, en un

estudio por Quarta et al 2017, se estudiaron 600 pacientes diagnosticados con amiloidosis cardíaca y se evaluó la sensibilidad de la biopsia por aspiración con aguja fina de grasa subcutánea abdominal, en diferentes tipos de amiloidosis; sistémica AL 84 % (IC 78 – 88 %), ATTRm 45 % (IC 36 – 54 %), ATTRwt 15 % (IC 11 – 20 %), lo que traduce que es una prueba adecuada de tamizaje en éste tipo de pacientes sin embargo para los que sufren amiloidosis del tipo ATTR la sensibilidad es baja y no puede ser usada para excluir amiloidosis(17).

Por otro lado la biopsia de mucosa rectal es también de uso frecuente para diagnosticar amiloidosis, en un estudio retrospectivo se analizaron 224 pacientes con amiloidosis AL confirmada por biopsia renal; compararon biopsias de mucosa rectal tomadas por endoscopia contra biopsias de grasa subcutánea abdominal teñidas con Rojo Congo, sus resultados mostraron una S 94.8 % (IC 95 % 91 – 98.5) en mucosa rectal comparado con S 89.3 % (IC 95 % 83.5 – 94.2 %) en tejido graso abdominal, en el caso de cualquiera de ambos sitios de biopsia S 98.9 % (IC 96.7 - 100) (18).

Una vez detectado el depósito de amiloide por tinción de rojo Congo en cualquier tejido, es importante identificar qué tipo de qué proteína se trata, el gold standard para subclasificarlo es la inmunohistoquímica, existen nuevos métodos para identificar el tipo de proteínas en cuestión, no obstante son métodos costosos y no disponibles en todos los centros como lo es la espectrometría de masas, otra limitante es la cantidad de tejido para analizar, por lo que no siempre los aspirados de tejido graso subcutáneo abdominal son suficientes para ser procesados para inmunohistoquímica. Se efectuó un estudio por Menter et al 2017, con una nueva técnica que combinó la tinción de rojo Congo e inmunohistoquímica dando como resultado un procedimiento de doble tinción que permitiera procesar el mismo tejido dirigiendo hacia las áreas de la muestra positivas a RC(19).

Mientras que en las biopsias de tejido graso subcutáneo abdominal la sensibilidad es alta, el procedimiento en pacientes ancianos o con desnutrición puede ser complicado, se han encontrado 3 reportes de caso en dónde se realizó el diagnóstico de amiloidosis obtenido de tejido adiposo durante el aspirado de médula ósea(20).

Justificación

El presente trabajo de investigación se realizó porque la amiloidosis al ser una enfermedad de difícil diagnóstico, rara, y el abordaje sistemático propio de la Medicina Interna ante las múltiples manifestaciones clínicas la convierten en la enfermedad que debe ser abordada por excelencia por un internista. Al ser este Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI un centro de concentración nacional, permite inferir estimaciones de la población mexicana.

Como ya se mencionó en la introducción el diagnóstico de la enfermedad en cuestión requiere de la demostración histopatológica de amiloide, no solo para el diagnóstico de la enfermedad, sino también para su tipificación, además de que la sensibilidad del sitio de biopsia varía en la literatura, además de múltiples factores que influyen en la sensibilidad de la tinción de rojo Congo, por ejemplo, el tipo de amiloidosis subyacente.

La utilidad de la biopsia de tejido adiposo subcutáneo periumbilical radica en la mínima invasión, es un procedimiento sencillo, puede realizarse en la cama del paciente, con pocas complicaciones graves a diferencia de realizar biopsias en los órganos afectados como riñón o corazón. A pesar de ser un buen método de tamizaje, tiene una sensibilidad inconstante dependiendo de cada centro, lo que conduce a la toma de biopsia de otros sitios o del mismo órgano afectado, de ahí que ocurra retraso en el diagnóstico con repercusión pronóstica de los pacientes.

Planteamiento del problema

La amiloidosis AL es una enfermedad rara, de difícil diagnóstico, así como gran diversidad de manifestaciones clínicas precisa de alta sospecha diagnóstica.

El diagnóstico amerita la demostración histopatológica de amiloide. El método de tamizaje de elección es la tinción con Rojo Congo en tejido adiposo subcutáneo abdominal, que posee gran especificidad, pero se ha reportado baja sensibilidad, que conlleva un alto número de falsos negativos y en consecuencia deben tomarse biopsias de otros sitios como mucosa rectal, glándulas salivales, incluyendo el órgano afectado, de manera que retrasa aún más el diagnóstico.

Por consiguiente, se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál será el rendimiento diagnóstico de la biopsia de tejido adiposo subcutáneo abdominal comparado contra las biopsias de otros tejidos incluyendo órganos afectados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

Objetivo general

Comparar el rendimiento diagnóstico entre las biopsias de grasa periumbilical subcutánea comparar las biopsias del órgano afectado en pacientes con amiloidosis AL en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del período comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2018.

Objetivos secundarios

- Determinar las manifestaciones clínicas iniciales de los pacientes con amiloidosis.
- Mostrar los órganos más afectados por la amiloidosis AL en esta población.
- Identificar factores pronósticos en los pacientes con amiloidosis AL.

Hipótesis

- ❖ El rendimiento diagnóstico de la biopsia de tejido adiposo periumbilical más la biopsia de otro sitio anatómico en pacientes con amiloidosis será mayor a comparación de la biopsia de tejido adiposo periumbilical aislada.
- ❖ El rendimiento diagnóstico de la biopsia de tejido adiposo periumbilical más la biopsia de otro sitio anatómico en pacientes con amiloidosis será similar que con el uso de la biopsia de tejido adiposo periumbilical aislada.

Metodología

Diseño del estudio: Observacional, descriptivo, retrospectivo, de tipo transversal. Se realizó en pacientes del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, del período comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2018.

Población

Universo: pacientes con expedientes clínicos en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Muestra: pacientes con reporte de biopsia de amiloidosis realizada entre enero del 2010 y diciembre del 2018 por el servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de selección:

- Pacientes con sospecha clínica de amiloidosis AL.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico definitivo de amiloidosis AL, sin distinción de tiempo de evolución, órganos afectados, método diagnóstico empleado, género, edad ni complicaciones.

Criterios de exclusión

- Pacientes sin reporte de biopsia de amiloidosis
- Pacientes con formas secundarias y seniles de amiloidosis, asociada a beta 2 microglobulina, o amiloidosis localizada nodular
- Pacientes con un resultado positivo de biopsia de amiloidosis que no desarrollaron clínica de amiloidosis documentada en el expediente clínico

Criterios de eliminación

- Pacientes sin protocolo completo de diagnóstico por defunción

Variables

Dependientes: Detección de amiloidosis AL.

Independiente: biopsia de tejido adiposo periumbilical, biopsia de otro sitio anatómico.

Generales

Edad al diagnóstico: tiempo transcurrido al diagnóstico a partir de la fecha de nacimiento.

Variable cuantitativa discreta

Sexo: sexo biológico del paciente (hombre o mujer)

Variable cualitativa nominal dicotómica

Lugar de origen: Estado de la república donde nació el paciente.

Variable cualitativa nominal

Clínicas:

Tabaquismo, se cuantifica con el índice tabáquico y se define como el número de años que fumó entre 20, que es el estándar de cigarrillos que contiene una cajetilla.

Variable cuantitativa discreta.

Meses del inicio de síntomas al diagnóstico de amiloidosis AL. Período de meses desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico definitivo por biopsia y tinción de Rojo Congo.

Variable cuantitativa discreta.

Lugar anatómico de obtención de la muestra. Órgano donde fue obtenida la biopsia para el diagnóstico de amiloidosis AL.

Variable cualitativa nominal.

Síndrome dominante de inicio de la enfermedad: sitio afectado con el que inició las manifestaciones clínicas de amiloidosis: renal, cardíaco, gastrointestinal, hepático, neuropatía autonómica o periférica.

Variable cualitativa nominal

Nefropatía:

Definición conceptual: evidencia clínica o de laboratorio de alteración en la función renal.

Definición operacional: proteinuria > 0.5 g en 24 horas, predominantemente albuminuria, o biopsia renal con depósito amiloideo a través de tinción de rojo Congo.

Tipo de variable: Cualitativa nominal dicotómica

Unidad: Presente o ausente.

Cardiopatía:

Definición conceptual: disfunción cardíaca

Definición operativa: aumento de la pared cardíaca por ecocardiograma ≥ 12 mm en ausencia de otra causa cardíaca, alteraciones en el electrocardiograma, biopsia con depósito amiloideo a través de tinción de rojo Congo, disnea, edema periférico, disnea paroxística nocturna, ortopnea.

Tipo de variable, Cualitativa nominal dicotómica

Unidad: Presente o ausente

Afectación hepática:

Definición conceptual: evidencia clínica o de laboratorio de afectación de la función hepática.

Definición operativa: hepatomegalia > 15 cm en ausencia de otras causas de insuficiencia hepática, fosfatasa alcalina > 1.5 veces el valor superior, biopsia con depósito amiloideo demostrado con tinción de Rojo Congo.

Tipo de variable: Nominal dicotómica

Unidad Presente o ausente

Afección gastrointestinal:

Definición conceptual: afectación en la función gastrointestinal

Definición operativa: biopsia con depósito amiloideo demostrado por tinción de Rojo Congo en cualquier región del tracto gastrointestinal, malabsorción intestinal.

Tipo de variable Nominal dicotómica

Unidad Presente o ausente

Afección Sistema Nervioso Periférico:

Definición conceptual: afección en sistema nervioso periférico

Definición operativa: Neuropatía sensitivo motora periférica bilateral en extremidades inferiores (parestias), biopsia con depósito amiloide a través de tinción de rojo Congo.

Tipo de variable Nominal dicotómica

Unidad Presente o ausente

Afección Sistema nervioso autónomo:

Definición conceptual: afección en sistema nervioso autónomo

Definición operativa: ortostatismo (disminución de la tensión arterial sistólica < 20 mmHg en bipedestación durante 3 a 5 minutos después de 5 minutos previos en

posición supina), alteraciones en el vaciamiento gástrico, pseudo-obstrucción intestinal, alteraciones vaciamiento vesical, biopsia con depósito amiloide demostrado por tinción de rojo Congo.

Tipo de variable Nominal dicotómica

Unidad Presente o ausente

Afección en el sistema respiratorio

Definición conceptual: afección desde la nariz hasta los alveolos pulmonares.

Definición operativa: alteración en radiografía de tórax (radiopacidades reticulonodulares, derrame pleural bilateral), nódulos en parénquima pulmonar (amiloidomas), biopsia con depósito amiloide por tinción de Rojo Congo.

Tipo de variable Nominal dicotómica

Unidad Presente o ausente

Tejidos blandos, piel, músculo, nódulos linfáticos

Definición conceptual afección durante la exploración física de tejidos blandos, piel, músculo, nódulos linfáticos.

Definición operativa: evidencia de adelgazamiento ceroso de la piel, equimosis fácil, nódulos subcutáneos o placas, púrpura periorbitaria (ojos de mapache), adenomegalias, síndrome de túnel del carpo, biopsia con depósito amiloide demostrada por tinción Rojo Congo

Tipo de variable Nominal dicotómica

Unidad Presente o ausente

Síntomas constitucionales

Definición conceptual: presencal de ataque al estado general, pérdida de peso significativa, fiebre, diaforesis.

Definición operativa: pérdida de peso ≥ 10 % del peso corporal total involuntaria en 6 meses, fiebre ≥ 38.3 °C (temperatura axilar), diaforesis nocturna (diaforesis profusa que humedece al paciente en reposo posterior a las 18:00 h), astenia (sensación generalizada de debilidad física y psíquica con duración >30 días).

Tipo de variable Nominal dicotómica

Unidad Presente o ausente

Exámenes de laboratorio y gabinete

Nivel medido en suero del paciente de los siguientes elementos: Hemoglobina, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, plaquetas, tiempos

de coagulación (TP, TPT), glucosa, creatinina, ácido úrico, calcio, fósforo, sodio, cloro, potasio, aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, albúmina, volumen de sedimentación globular y proteína c reactiva determinada por medios convencionales del laboratorio clínico del Hospital de Especialidades de CMN SXXI.

Análisis de radiografía de tórax (proyección AP o PA), electrocardiograma, ecocardiograma.

Recolección y análisis de datos:

Método: indirecto

Fuentes, técnicas y procedimientos:

Los datos para esta investigación se obtuvieron a partir de censos del servicio de Medicina Interna y de patología, de pacientes con diagnóstico definitivo de amiloidosis,

Se revisó la libreta de registros de biopsias del Servicio de Anatomía patológica

Se revisaron censos para captura de pacientes

Se revisaron hojas de consulta externa

Se realizó captura de pacientes y de datos del expediente clínico del paciente hospitalizado y/o visto por la consulta externa durante el período de enero 2010, a diciembre del 2018, en la UMAE Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Se identificaron los pacientes con positividad a Rojo Congo independientemente de la realización posterior de inmunohistoquímica y se recopilaron las siguientes variables:

1. Demográficas: edad, sexo, lugar de nacimiento
2. Características clínicas: tabaquismo, tiempo de diagnóstico con amiloidosis, lugar anatómico de obtención de la biopsia, síndrome dominante de inicio de la enfermedad, presencia de nefropatía, cardiopatía, hepatopatía, afección gastrointestinal, afección sistema nervioso periférico, afección sistema nervioso autónomo, afección en el sistema respiratorio, afección de tejidos blandos, piel, músculo, nódulos linfáticos, síntomas constitucionales, alteraciones hematológicas.
3. Exámenes de laboratorio y gabinete: química sanguínea, electrolitos séricos, calcio, fósforo, tiempos de coagulación, biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, ácido úrico, volumen de sedimentación globular, proteína C reactiva, Radiografía de tórax (PA o AP), electrocardiograma, ecocardiograma.

Análisis estadístico:

La información obtenida se cuantificó y tabuló por medio de una hoja de cálculo, para analizarlos con ayuda del paquete estadístico IBM SPSS versión 22.

Para la descripción de la población utilizamos estadística básica.

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia, porcentajes.

Las variables demográficas, clínicas, laboratorio y gabinete se analizaron medidas de tendencia central.

Variables cuantitativas se aplicaron pruebas de normalidad de Shapiro Wilks, de tal forma que las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron en medias, desviación estándar. Aquellas con libre distribución media y desviación estándar.

Se catalogaron aquellos pacientes con diagnóstico definitivo de amiloidosis, se estableció una comparación de proporciones mediante Chi² para aquellos con certeza diagnóstica.

Consideraciones éticas:

El estudio no implicó riesgo para los pacientes

Esta investigación fue ética al ser descriptiva

Es observacional en el ambiente del paciente.

Se recabaron datos del expediente clínico y no del paciente.

No se sometieron a pruebas de riesgo a los pacientes.

Metodológicamente fue adecuado.

Se conservó la confidencialidad extraída de los registros del servicio de Anatomía Patológica y del expediente clínico.

El protocolo fue sometido a la evaluación del Comité Local de Investigación

Los autores de este trabajo declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés personal, político, económico, académico. Esta investigación no contó con financiamiento por alguna otra institución.

Recursos para el estudio

- Humanos: residente del cuarto años de Medicina Interna.

- Materiales: expedientes clínicos, registros de biopsias del servicio de Anatomía Patológica entre enero del 2010 y diciembre del 2018.
- Financieros: no medibles

Cronograma de actividades

- Enero a febrero del 2019: se elaboró el protocolo de investigación.
- Marzo: se solicitó autorización por el comité local de investigación en salud, revisión de registros y recopilación de datos
- Abril: descripción de datos demográficos, clínicos, estudios de laboratorio e imagen, proceso de resultados.
- Mayo: elaboración de discusión, revisión y corrección.
- Junio: impresión y entrega de tesis.

Actividades	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Revisión de la literatura						
Planteamiento del problema						
Desarrollo del protocolo						
Presentación al comité de investigación						
Recolección de datos						
Análisis de resultados						
Redacción del trabajo						
Publicación						

Resultados

Se revisaron los reportes de biopsias del Servicio de Anatomía Patológica de la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI en el período de enero 2010 a diciembre del 2018.

Se identificaron 14 casos de amiloidosis en un período de 9 años.

Características demográficas

Del total de casos identificados sólo el 14.3 % se corroboró como amiloidosis familiar, el restante como amiloidosis AL.

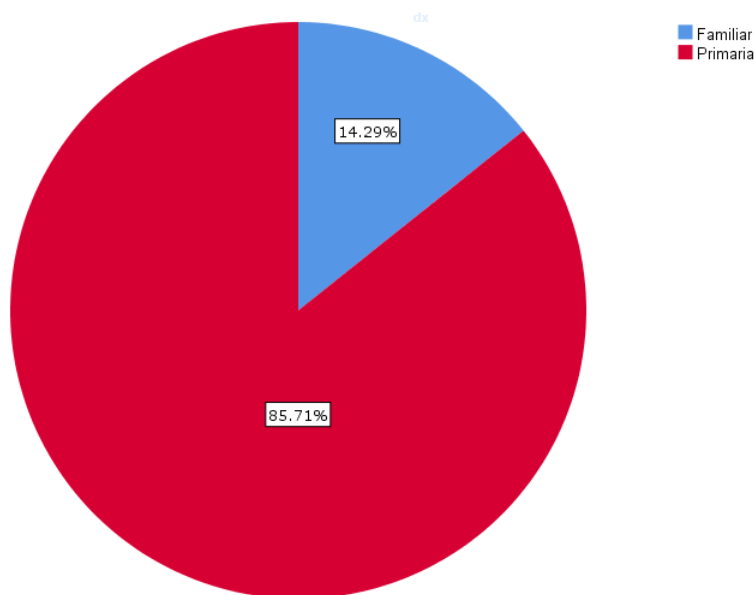


Figura 1. Tipos de Amiloidosis primaria en Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

La edad promedio de presentación de la amiloidosis AL fue de 47 años, en el tipo familiar de 42 años. Las comorbilidades más frecuentemente encontradas en los casos de amiloidosis AL fueron diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica en un 35.7 %.

La media del tiempo de diagnóstico en amiloidosis AL fue de 12 meses, a comparación de los casos catalogados como amiloidosis familiar que fue de 24 meses.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con amiloidosis en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

<i>Variable</i>	<i>Amiloidosis AL</i>	<i>Amiloidosis familiar</i>
<i>Género</i>		
<i>Femenino n (%)</i>	6 (50 %)	0 (0 %)
<i>Masculino n (%)</i>	6 (50 %)	2 (100 %)
<i>Edad</i>	47 (27 - 71)	42 (39 - 45)
<i>Índice de masa corporal kg/m²</i>	27.5 (21.5 – 31.7)	18.8 (17.2 – 20.4)
<i>Índice tabáquico</i>	2.29 (±4.59)	0
<i>Diabetes mellitus n (%)</i>	5 (41.6 %)	1 (50 %)
<i>Hipertensión arterial sistémica n (%)</i>	5 (41.6 %)	0
<i>Hipotiroidismo n (%)</i>	2 (16.6 %)	0
<i>Tiempo de diagnóstico de la enfermedad (meses)</i>	12 (2 - 48)	24 (24 - 24)

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes con amiloidosis en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

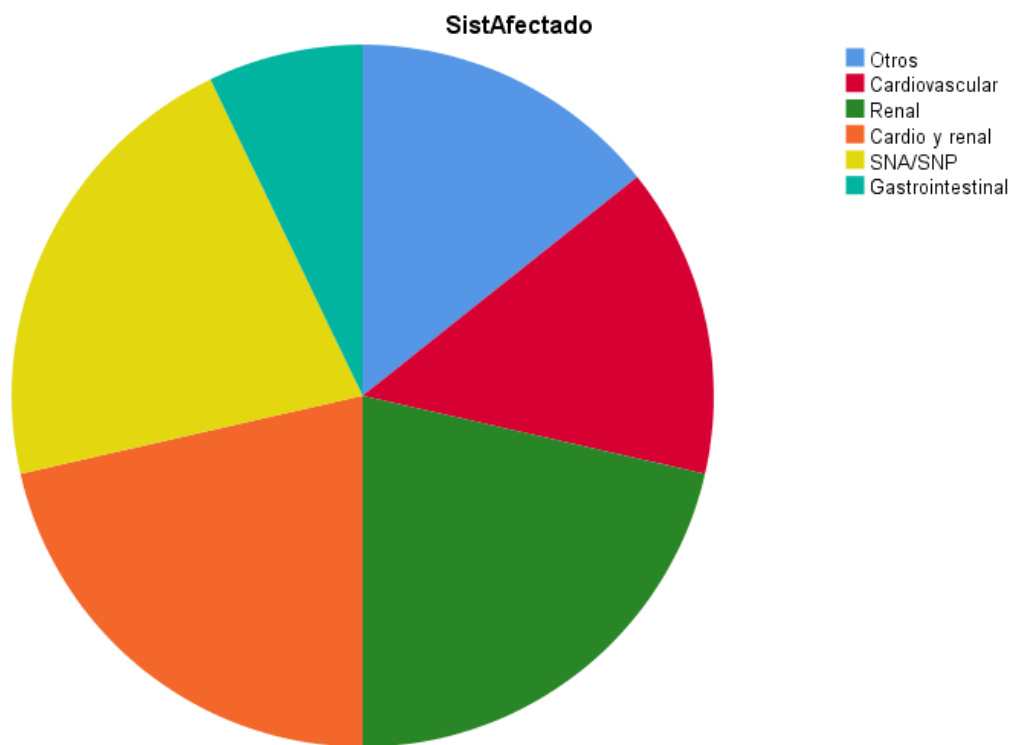
<i>Manifestaciones clínicas</i>	<i>Amiloidosis AL N=12 frec (%)</i>	<i>Amiloidosis familiar N=2 frec (%)</i>
<i>Síntoma inicial</i>		
<i> Polineuropatía</i>	1 (8.3 %)	2 (100 %)
<i> Dolor abdominal</i>	1 (8.3 %)	0
<i> Síndrome nefrótico</i>	4 (33.3 %)	0
<i> Insuficiencia cardíaca</i>	4 (33.3 %)	0
<i> Diarrea crónica</i>	1 (8.3 %)	0
<i> Otros</i>	1 (8.3 %)	0
<i>Síndrome consuntivo</i>	2 (16.6 %)	2 (100 %)
<i>Afección cardíaca durante la enfermedad</i>	5 (41.6 %)	1 (50 %)
<i>Afección renal durante la enfermedad</i>	7 (58.3 %)	0
<i>Polineuropatía durante la enfermedad</i>	5 (41.6 %)	2 (100 %)

Diarrea crónica durante la enfermedad
Piel y tejidos blandos

2 (16.6 %)	1 (50 %)
2 (16.6 %)	0

Los síndromes pivote más comunes en los pacientes con amiloidosis AL fueron la insuficiencia cardíaca y el síndrome nefrótico, a comparación de lo pacientes con amiloidosis familiar fue la neuropatía periférica. En los primeros prevaleció la afección renal durante la enfermedad con un 58.3 % de los casos en amiloidosis AL.

Figura 2. Sistemas afectados en pacientes con amiloidosis en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI



Dentro de los sistemas más comúnmente afectados en nuestra población de 14 pacientes, fueron cardiovascular y nefrouinario, nefrouinario aislado, sistema nervioso periférico en un 21.4 % de los casos.

Tabla 3. Órganos sometidos a biopsia en pacientes con amiloidosis en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Órgano biopsiado	Amiloidosis AL frec (%) n=12	Amiloidosis familiar frec (%) n=2
<i>Grasa periumbilical</i>		
No se realizó	3 (25 %)	0
Positiva	7 (58.3 %)	2 (100 %)
Negativa	2 (16.6 %)	0
<i>Renal</i>		
No se realizó	8 (66.6 %)	2 (100 %)
Positiva	3 (25 %)	0
Negativa	1 (8.3 %)	0
<i>Cardíaca</i>		
No se realizó	11 (91.6 %)	2 (100 %)
Positiva	1 (8.3 %)	0
<i>Médula ósea</i>		
No se realizó	10 (83.3 %)	1 (50 %)
Negativa	2 (16.6 %)	1 (50 %)
<i>Hueso</i>		
No se realizó	10 (83.3 %)	2 (100 %)
negativa	2 (16.6 %)	0

El 79 % de los pacientes se les realizó biopsia de tejido adiposo periumbilical, de los que solo el 58.3 % resultó positiva en los pacientes con amiloidosis AL, al contrario en los pacientes con amiloidosis familiar en el 100 % resultó positivo. De los 12 pacientes con amiloidosis AL solo a 1 se le realizó biopsia cardíaca la cual resultó positiva, al contrario con las biopsias de médula ósea y hueso que resultaron negativas en todos los casos.

Tabla 4. Principales manifestaciones bioquímicas en pacientes con amiloidosis

Variable	Amiloidosis AL Media (±DS)
Glucosa mg/dl	114 (41.3)
Creatinina mg/dl	2.29 (1.84)
Ácido úrico mg/dl	6.52 (1.9)
Proteínas totales g/dl	5.96 (1.92)
Albúmina g/dl	3.08 (1.28)
Globulinas g/dl	2.89 (0.98)
Bilirrubinas totales mg/dl	0.32 (0.23)
DHL UI/L	366 (92.9)
Leucocitos cel/mm ³	9.57 (5.35)
Hemoglobina g/dl	10.69 (2.79)
Plaquetas células/mm ³	295 440 (107 440)
TFG Depuración de Cr ml/min	47.5 (34.87)
Proteínas en orina 24 h g	4.24 (5.04)

Tabla 5. Principales alteraciones en exámenes de gabinete en pacientes con amiloidosis en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Estudio		Amiloidosis AL 12 (100%)	Amiloidosis familiar 2 (100 %)
<i>Velocidades neuroconducción</i>	de	5 (41.7 %)	2 (100 %)
<i>Panendoscopía</i>		1 (8.3 %)	2 (100 %)
<i>Imagen tórax</i>		0	1 (50 %)
<i>Ecocardiograma transtorácico</i>			
<i>Infiltrado amiloide</i>		4 (33.3 %)	1 (50 %)
<i>Hipertrofia VI</i>		1 (8.3 %)	0
<i>Dilatación VD</i>		1 (8.3 %)	0
<i>Resonancia magnética cardíaca</i>		0	1 (50 %)

Por un lado el 41.7 % de los pacientes con amiloidosis AL presentaron alteraciones en velocidades de neuroconducción, en cambio el 100 % de los pacientes con amiloidosis familiar presentaron alteraciones. Con respecto al ecocardiograma transtorácico el 50 % de los pacientes con amiloidosis familiar presentaron infiltrado amiloide, en contraste con el 33 % de los pacientes con amiloidosis AL.

Discusión

Los diversos tipos de amiloidosis son un grupo muy diverso de enfermedades que surgen del depósito de amiloide, un material fibrilar que procede de precursores de varias proteínas que se autoensamblan en conformaciones altamente ordenadas β plegadas. (3)

El tipo más frecuente de la enfermedad es amiloidosis AL en los países desarrollados.(3)

Al ser una enfermedad rara, existen pocos estudios epidemiológicos publicados, de los primeros estudios en ser reportados fue el del condado de Olmsted, Minnessotta, EU, 1992, con una incidencia de 3 a 5 casos por millón de personas; en el Reino Unido se ha documentado una incidencia de 1 por 100 000 personas. Un estudio sueco reportó una incidencia de 8.29 por 1 millón de años / persona para las formas no hereditarias y del tipo AL de 3.2 por 1 millón de años / persona. (3,21)

En un estudio mexicano realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán se estimó una prevalencia calculada de 0.89 casos por 100 000 habitantes de amiloidosis por mutaciones de TTR.(4)

En el presente estudio se documentaron 14 casos en un período de 10 años a través de los resultados de biopsia del Servicio de Anatomía Patológica, censos de hospitalización del servicio de Medicina Interna y hojas de registro de la consulta externa de Medicina Interna del Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI.

De esos 14 casos sólo dos fueron confirmados como amiloidosis familiar que corresponden al 14 % de la población estudiada; de esos dos casos, sólo uno fue corroborado con la mutación del gen TTR. El resto de los pacientes fueron catalogados como amiloidosis AL en el expediente clínico.

En la literatura mundial está considerado que los países endémicos de la Amiloidosis por mutación en el gen de TTR, son Portugal, Suecia y Japón, con una prevalencia global reportada de hasta 38 000 personas. (22,23)

En nuestro estudio se encontró una edad de presentación de 42 años en el caso de ATTR y 47 años en el caso de la AL, en los países considerados endémicos la edad de presentación para la ATTR es a mitad de los 30 a 40 años, mientras que en Suecia y otros países no endémicos, se ha reportado el inicio de los síntomas hasta en 60 a 70 años. (24) Al contrario en el caso de la amiloidosis AL en una serie Italiana se han reportado un rango más amplio de edad de presentación e inicio de los síntomas desde los 30 hasta los 87 años.(25)

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis dependen del número de órganos/sistemas afectados y la extensión, en muchas ocasiones los síntomas son inespecíficos como la fatiga, edema, pérdida de peso.

La afección renal es de las más frecuentemente descrita en los pacientes con amiloidosis AL, al momento del diagnóstico, aún si no se presenta con síndrome inicial, sí durante el seguimiento, desde un 60 a un 73 % de los casos se presentan con proteinuria en algunas series, en el presente estudio el síndrome inicial se presentó en un 33.3 % de los casos y durante la enfermedad hasta en un 58.3 % de los casos, a diferencia de los pacientes con amiloidosis familiar de éste estudio que no presentaron afección a dicho nivel; concordante con publicaciones de países endémicos que no presentan afección al ya mencionado sistema. (26,27)

Al contrario de la afección renal que es muy frecuente a lo largo de la enfermedad, la afección cardíaca es de las más comunes al inicio de los síntomas,; no solo en la amiloidosis AL sino también en la ATTR; típicamente se muestra engrosamiento concéntrico del ventrículo izquierdo, es común el derrame pericárdico, y en ocasiones se muestran patrones atípicos de infiltración como engrosamiento asimétrico del septum (8). Se presenta al momento del diagnóstico desde un 50 más del 70 % de los casos y con un compromiso > 90 % en los pacientes a lo largo de la enfermedad; además de ser factor pronóstico, en algunas series se han reportado hasta el 75 % de los deceso por esa causa. En nuestro estudio en sólo uno de los pacientes con ATTR presentó afección a éste nivel aunque no fue el síndrome pivote, en un estudio en pacientes Taiwaneses la afección cardíaca se presentó hasta en un 20 % como insuficiencia cardíaca y en un 13.9 % con algún tipo de arritmia. (26) No obstante en el caso de la amiloidosis AL fue el síndrome pivote en el 33.3 % de los casos y se presentó hasta en un 41.6 % a lo largo de la enfermedad, similar a lo reportado por el Grupo Griego del estudio de Mieloma una afección cardíaca hasta en el 59 % de sus pacientes. (8,26,28)

Polineuropatía sensitiva es una manifestación particular de algunos tipos de amiloidosis como la polineuropatía amiloide familiar, el inicio de los síntomas, varían acorde a la edad de presentación, localización geográfica y claro el tipo de mutación, en los pacientes con amiloidosis familiar el 100 % de ellos presentaron como síndrome pivote la polineuropatía de predominio en extremidades inferiores, además de una edad de presentación similar a lo reportado por Cruz et al 2018 con una media de edad de 32.5 años. (27)

A diferencia de nuestros pacientes en un estudio sobre ATTR en Taiwan la edad de presentación fue mayor con una media de 58.2 años, síntomas de predominio en extremidades superiores, contrastando con nuestra población que la afección fue en extremidades inferiores. (26)

Además se ha reportado una menor presencia de polineuropatía en diversas series en pacientes con amiloidosis AL de hasta el 37 %, al contrario en nuestra población sólo 1 lo presentó al inicio de los síntomas y casi el 41.6 % durante el seguimiento de la enfermedad.

Similar a una cohorte griega el síndrome consuntivo se reportó en un 18 % de los casos similar a ésta serie en los pacientes con amiloidosis AL con un 16.6 %,

pero en los amiloidosis familiar ambos pacientes presentaron dicho síndrome. A diferencia de la afección a piel y tejidos blandos a lo largo de la enfermedad en un 16.6 % de los casos difiere de lo reportado por Kastritis et al 2009, de hasta un 30 %. (28)

Ahora en lo que se refiere al compromiso gastrointestinal sólo en uno de los pacientes con amiloidosis AL, pero si se presentó a lo largo de la enfermedad en un 16.6 % de ellos, en contraste con uno de los pacientes con el tipo familiar de la enfermedad, como diarrea crónica, la evidencia dice que el intestino delgado es la región más afectada de la enfermedad, aunque lo más característico sea la macroglosia esa sólo se aprecia en un 10 % de los casos, el amiloide puede infiltrar cualquier capa de la mucosa del tubo digestivo, resultando en un síndrome de mala absorción; además la neuropatía autonómica también puede resultar en un síndrome de malabsorción, es tan diverso que en algunas cohortes retrospectivas se reporte desde un 1 a un 16 % y algunos autores la consideran reactiva; usualmente ha sido reportada la afección gastrointestinal como constipación obstrucción mecánica, incluso hemorragia. (9,29)

En nuestro estudio ya mencionamos la presencia de diarrea crónica a lo largo de la enfermedad, en caso que se presentara como el síndrome pivote, hay casos reportados que existe retraso en el diagnóstico derivado de los vastos diagnósticos diferenciales en un síndrome de malabsorción, resalta la importancia de la integración de la historia clínica, exploración física así como los hallazgos de estudios complementarios.(30)

Tiempo de diagnóstico

Como ya se había comentado el retraso en el diagnóstico de una enfermedad multisistémica y de baja prevalencia impacta seriamente en la calidad de vida del paciente, así como el tratamiento que puede ofrecerse de acuerdo al estadio en que se encuentre y el grado de compromiso sistémico, en nuestra población se encontró en los casos de amiloidosis familiar la media del inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue de 24 meses, mientras que la media de tiempo reportada por Waddington-Cruz et al 2019 en el estudio THAOS fue de 31 meses para hombres y 60 meses para mujeres.(27)

Órganos biopsiados

El sitio anatómico más frecuentemente biopsiado fue el tejido adiposo periumbilical en un 79 % de todos los casos, todos los pacientes con amiloidosis familiar fueron positivos, resalta que en 2 de los pacientes con amiloidosis AL dicho tejido resultó negativo y en un 25 % no se realizó.

Sólo en 33.3 % de los pacientes con amiloidosis AL se realizó biopsia renal (en total 4), de ellos 1 resultó negativo, es decir un 25 % resultó negativo del total de biopsias renales realizadas.

Sólo en 1 paciente se realizó biopsia cardíaca que resultó en una amiloidosis AL.

Por otro lado todas las biopsias de médula ósea y hueso realizadas, resultaron negativas.

Finalmente de 11 biopsias de tejido adiposo periumbilical solo un 18 % de éstas resultaron negativas, en cambio, de las biopsias renales un 25 % resultaron negativas.

No se pudieron comparar con resultados de otros sitios mínimamente invasivos como glándula saliva, mucosa perianal, porque a los pacientes no se le realizaron dichas pruebas, como alternativa propuesta al inicio de éste proyecto.

Pese a que el objetivo de ésta tesis fue la comparación y análisis del rendimiento diagnóstico de las biopsias de tejido periumbilical contra las biopsias de tejido de otro sitio anatómico, no se puso obtener el suficiente poder estadístico ya que se trató de un estudio retrospectivo, observacional, transversal, y sólo se recabaron 14 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión descritos anteriormente.

Dentro de las debilidades del estudio también se encuentran que al ser retrospectivo no podemos contar con controles que carezcan de la enfermedad y así estimar sensibilidad y especificidad de las biopsias en éste centro hospitalario, por que implicaría un mayor costo económico y temporal que exceden a los objetivos de éste proyecto.

Nuestro número de pacientes estudiado es pequeño comparado con el de grandes centros alrededor del mundo reportados en la literatura médica, no somos propiamente un centro de concentración de pacientes solamente de amiloidosis y en México se carece de un centro así, puesto que sigue siendo una enfermedad rara en nuestro país, no se compara con países dónde la prevalencia es mayor y se cuenta con las herramientas diagnósticas moleculares y genómicas para determinar el tipo de enfermedad y mutación asociada.

Cabe resaltar que algunas de las manifestaciones clínicas ya mencionadas son similares en frecuencia a lo encontrado en nuestros pacientes, más no es valorable en algunos casos por el pequeño número de los nuestros y no contamos con el resultado de mutaciones genéticas de todos nuestros pacientes.

Conclusiones

Aún comparando porcentajes, se muestra una menor proporción de verdaderos negativos los pacientes con biopsia de grasa periumbilical contra los

resultados de la biopsia renal, no presenta significancia estadística por lo que por el número de pacientes.

Sin embargo podemos seguir optando por obtener una biopsia de tejido adiposo periumbilical por ser un tejido accesible, mínimamente invasivo, que puede realizarse en consultorio a diferencia de otro sitio anatómico que para su obtención ponga en riesgo la vida del paciente.

Finalmente revisando la literatura y siguiendo las recomendaciones que pueden traspolarse a ésta población aún cuando el resultado de la biopsia de grasa periumbilical sea negativo, y ante la sospecha diagnóstica es alta, tomando en cuenta los datos clínicos (historia clínica, exploración física), estudios complementarios, por consiguiente considerar realizar biopsias de otros sitios en orden de menor a mayor invasión y evaluar riesgo beneficio para el paciente.

Referencias:

1. Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood*. 2012;120(16):3206–13.

2. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2018;25(4):215–9.
3. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *The Lancet*. 2016;387(10038):2641–54.
4. González-Duarte A, Cárdenas-Soto K, Bañuelos CE, Fueyo O, Dominguez C, Torres B, et al. Amyloidosis due to TTR mutations in Mexico with 4 distinct genotypes in the index cases. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1).
5. Ryšavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. ISSN-0931-0509 2018.
6. Shimazaki C, Hata H, Iida S, Ueda M, Katoh N, Sekijima Y, et al. Nationwide Survey of 741 Patients with Systemic Amyloid Light-chain Amyloidosis in Japan. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2018;57(2):181–7.
7. Vaxman I, Gertz M. Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2019;93–106.
8. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1323–41.
9. Syed U, Ching Companioni RA, Alkhawam H, Walfish A. Amyloidosis of the gastrointestinal tract and the liver: clinical context, diagnosis and management. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(10):1109–21.
10. Desport E, Bridoux F, Sirac C, Delbes S, Bender S, Fernandez B, et al. AL Amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7(1):54.
11. Yakupova EI, Bobyleva LG, Vikhlyantsev IM, Bobylev AG. Congo Red and amyloids: history and relationship. *Biosci Rep*. 2019;39(1):BSR20181415.
12. Truong L, Halloush R, Lavrovskaya E, Mody D, Lager D. Diagnosis and typing of systemic amyloidosis: The role of abdominal fat pad fine needle aspiration biopsy. *CytoJournal*. 2009;6(1):24.
13. Ansari-Lari MA, Ali SZ. Fine-needle aspiration of abdominal fat pad for amyloid detection: a clinically useful test? *Diagn Cytopathol*. marzo de 2004;30(3):178–81.
14. Gameraen IIV, Hazenberg BPC, Bijzet J, Rijswijk MHV. Diagnostic accuracy of subcutaneous abdominal fat tissue aspiration for detecting systemic amyloidosis and its utility in clinical practice. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):2015–21.

15. Bogov B, Lubomirova M, Kiperova B. Biopsy of subcutaneous fatty tissue for diagnosis of systemic amyloidosis. *Hippokratia*. 2008;12(4):236–9.
16. Suzuki T, Kusumoto S, Yamashita T, Masuda A, Kinoshita S, Yoshida T, et al. Labial salivary gland biopsy for diagnosing immunoglobulin light chain amyloidosis: a retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2016;95(2):279–85.
17. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, Botcher N, Rowczenio D, Petrie A, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1905–8.
18. Li T, Huang X, Cheng S, Zhao L, Ren G, Chen W, et al. Utility of abdominal skin plus subcutaneous fat and rectal mucosal biopsy in the diagnosis of AL amyloidosis with renal involvement. Khodarahmi R, editor. *PLOS ONE*. 2017;12(9):e0185078.
19. Menter T, Bachmann M, Grieshaber S, Tzankov A. A More Accurate Approach to Amyloid Detection and Subtyping: Combining in situ Congo Red Staining and Immunohistochemistry. *Pathobiology*. 2017;84(1):49–55.
20. Arahata M, Shimadoi S, Yamatani S, Hayashi S-I, Miwa S, Asakura H, et al. Three cases of systemic amyloidosis successfully diagnosed by subcutaneous fat tissue biopsy of the hip. *Clin Interv Aging*. 2016;11:1061–6.
21. Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health*. 2012;12:974.
22. Cruz MW, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Stewart M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of persons with transthyretin hereditary amyloid polyneuropathy: a global synthesis of 532 cases. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. 2017;24(sup1):109–10.
23. Schmidt HH, Waddington-Cruz M, Botteman MF, Carter JA, Chopra AS, Hopps M, et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2018;57(5):829–37.
24. Waddington-Cruz M, Schmidt H, Botteman MF, Carter JA, Stewart M, Hopps M, et al. Epidemiological and clinical characteristics of symptomatic hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy: a global case series. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):34.
25. Milani P, Basset M, Russo F, Foli A, Merlini G, Palladini G. Patients with light-chain amyloidosis and low free light-chain burden have distinct clinical features and outcome. *Blood*. 2017;130(5):625–31.
26. Chao HC, Liao YC, Liu YT, Guo YC, Chang FP, Lee YC, Lin KP, Clinical and genetic profiles of hereditary transthyretin amyloidosis in Taiwan. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2019; 6(5): 913-922.

27. Cruz MW, Pinto MV, Pinto LF, Gervais R, Dias M, Perez C, et al. Baseline disease characteristics in Brazilian patients enrolled in Transthyretin Amyloidosis Outcome Survey (THAOS). *Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(2):96–100.
28. Michael M, Kastritis E, Delimpassi S, Michalis E, Repoussis P, Kyrtsolis M-C, et al. Clinical characteristics and outcome of primary systemic light-chain amyloidosis in Greece. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2010;10(1):56–61.
29. Matsuda M, Katoh N, Ikeda S. Clinical manifestations at diagnosis in Japanese patients with systemic AL amyloidosis: a retrospective study of 202 cases with a special attention to uncommon symptoms. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2014;53(5):403–12.
30. Wang C, Li Y, Jin Y, Zhou W, Zhu Y, Yao F, et al. Chronic diarrhea as the presenting feature of primary systemic AL amyloidosis: serendipity or delayed diagnosis? *BMC Gastroenterol.* 2013;13:71.

Hoja de Recolección de datos

Numero de Control: _____ Fecha: _____

Nombre: _____

NSS: _____

Edad: _____ Genero: _____ Peso: _____ Kg _____ Talla: _____ IMC: _____ IT: _____

Diagnostico:

Tiempo de inicio de los síntomas: _____ Tiempo de diagnóstico: _____

Síndromes predominantes al inicio

- | | | |
|---|---|-------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca | <input type="checkbox"/> Diarrea crónica | <input type="checkbox"/> Generales |
| <input type="checkbox"/> Nefrótico/renal | <input type="checkbox"/> Otro gastrointestinal | <input type="checkbox"/> Otro _____ |
| <input type="checkbox"/> Polineuropatía | <input type="checkbox"/> Insuficiencia Hepática | _____ |

Otras manifestaciones clínicas

- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Insuficiencia cardíaca | <input type="checkbox"/> Polineuropatía | <input type="checkbox"/> Fiebre |
| <input type="checkbox"/> Nefrótico/renal | <input type="checkbox"/> Diarrea crónica | <input type="checkbox"/> Pérdida de peso |
| | <input type="checkbox"/> Otro gastrointestinal | <input type="checkbox"/> Otro _____ |
| | <input type="checkbox"/> Insuficiencia Hepática | _____ |

Laboratorios al inicio del abordaje diagnóstico

Leu		Vcm		Cl		Bt	
Linf		Cmh		Mg		Bd	
Neu		Cmhc		P		Bi	
Hb		Gluc		Ca++		Albúmina	
Hto		Urea		Ast		Globulin	
Plt		Cr		Alt		Prot tot	
Vsg		Na		Dhl		IgG	
Pcr		K		ggt		IgM	
Tp		Ttp		inr		Acido ur	

Sistema afectado

- | | | |
|--------------------------------------|---|--|
| <input type="checkbox"/> Cardiopatía | <input type="checkbox"/> Neurológico | <input type="checkbox"/> Tejidos blandos |
| <input type="checkbox"/> Nefropatía | <input type="checkbox"/> Gastrointestinal | |

Sitios anatómicos de biopsia

- | | | |
|---|---|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Tejido adiposo periumbilical | <input type="checkbox"/> Glándula salival | <input type="checkbox"/> Hígado |
| <input type="checkbox"/> Aspirado tejido adiposo | <input type="checkbox"/> Esófago | <input type="checkbox"/> Piel |
| <input type="checkbox"/> Renal | <input type="checkbox"/> Estómago | <input type="checkbox"/> Otro |
| <input type="checkbox"/> Endomiocardio | <input type="checkbox"/> Intestino | |
| <input type="checkbox"/> Nervio | <input type="checkbox"/> Recto | |
| | <input type="checkbox"/> Médula ósea | |



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE BIOPSIA DE TEJIDO ADIPOSEO PERIUMBILICAL VERSUS BIOPSIA DEL TEJIDO AFECTADO EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL DE LA UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
Lugar y fecha:	UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN Siglo XXI. Departamento Clínico de Medicina Interna
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	<p>El presente trabajo de investigación se realizará porque la amiloidosis al ser una enfermedad de difícil diagnóstico, rara, y el abordaje sistemático propio de la Medicina Interna ante las múltiples manifestaciones clínicas la convierten en la enfermedad que debe ser abordada por excelencia por un internista. Al ser este Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI un centro de concentración nacional, permite hacer estimaciones de la población mexicana.</p> <p>Comparar el rendimiento diagnóstico entre las biopsias de grasa periumbilical subcutánea comparar las biopsias del órgano afectado en pacientes con amiloidosis AL en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI del período comprendido entre enero del 2010 y diciembre del 2018.</p>
Procedimientos:	Ninguno. Se recolectarán expedientes del archivo clínico del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Conocer la prevalencia de la Amiloidosis AL en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No se encuentran estudios de prevalencia de la Amiloidosis AL en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.
Participación o retiro:	Usted está en todo su derecho de participar o retirarse si así lo decide.

Privacidad y confidencialidad:

La información será manejada con discreción, solo será manejada por los investigadores.

Beneficios al término del estudio:

Se garantizará la prevalencia de la Amiloidosis AL en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dra. Jimena Ramírez de Aguilar Frías
Teléfono 56 27 69 00 Ext 21544
Teléfono celular 55 1339 0193
Correo electrónico: jimena.ramirezdeaguilar@gmail.com

Colaboradores:

Dra. Andoreni Reyna Bautista Ocampo
Teléfono 56 27 69 00 Ext 21544
Teléfono celular: 777 143 09 10
Correo electrónico: andoreni_323@live.com.mx

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013