



UANL®

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD
DE MEDICINA



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

SERVICIO DE CARDIOLOGÍA

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DR. JOSÉ ELEUTERIO
GONZÁLEZ**

Título: "Asociación de síndrome del túnel carpiano y
amiloidosis cardiaca"

Investigador Principal: Dr. Ramiro Flores Ramírez.

Tesista: Dr. Edgar Ramírez Vázquez.

Resumen

Antecedentes: La amiloidosis sistémica es una enfermedad causada por el depósito de proteínas mal plegadas insolubles en varios tejidos. Su presentación clínica es variable y depende de la afectación de cada órgano. Cuando la afectación se presenta en el corazón, su clínica es variada y progresiva, iniciando con hipertrofia del ventrículo izquierdo, la cual progresa a fibrosis y falla cardíaca. Su diagnóstico requiere de un alto índice de sospecha, siendo a menudo diagnosticados en fases avanzadas, el momento del diagnóstico es clave para su pronóstico. El síndrome del túnel del carpo bilateral no ocupacional es a menudo una manifestación presente y, por lo tanto, una bandera roja, el cual se encuentra presente en un 10-40% de los casos de amiloidosis, y su presencia por sí sola incrementa 1.5 veces la posibilidad de presentarla. Asimismo, es la manifestación temprana más reportada, la cual puede aparecer hasta 8 años antes de la sintomatología cardíaca.

Objetivo: El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia en nuestra población y evaluar la asociación que existe entre la amiloidosis cardíaca y el síndrome del túnel del carpo.

Material y métodos: Se invitaron 51 sujetos para participar en el estudio, provenientes de los registros de procedimientos quirúrgicos de cirugía plástica desde enero del 2012 hasta diciembre del 2023. Se realizaron un total de 3 consultas (fases), en la primera consulta se realizó la historia clínica completa, electrocardiograma y ecocardiograma en donde se buscaron antecedentes, manifestaciones clínicas cardíacas y extracardíacas, así como hallazgos en EKG y ecocardiograma para amiloidosis. Solo en aquellos casos que contaban con un resultado positivo para sospechar amiloidosis, se les realizaba tamisaje completo y pasaban a la 2da consulta o fase II en donde se les realizaba una gammagrafía PYP, cadenas ligeras y biopsia de fat pad. Aquellos pacientes positivos fueron enviados a genética en donde se les realizó una secuenciación genética. Para el análisis de datos se creó un grupo control de 14 pacientes sanos sin antecedente de amiloidosis, sin manifestaciones clínicas, electrocardiográficas y ecocardiográficas sugestivas de amiloidosis. El análisis estadístico se realizó con un paquete estadístico SPSS versión 30.0, para la descripción de variables dicotómicas se expresaron en porcentajes mientras que para variables numéricas continuas se usaron medidas de dispersión. Para el análisis comparativo entre los dos grupos se realizaron pruebas t-student, mientras que para el análisis de correlación se usaron pruebas cruzadas para odds ratio y correlación de Pearson. Los resultados fueron graficados usando tablas, gráficas de Forrest y de caja y bigote.

Resultados:

De los 51 sujetos fueron candidatos para participar en el estudio, todos fueron invitados a participar vía telefónica y de los cuales 17 sujetos no contestaron y se observó una tasa de respuesta del 66.6%, de los cuales: 8 declinaron su participación en el estudio y 26 sujetos confirmaron su asistencia (76%), solo 14 sujetos asistieron 53.8% asistieron 12 mujeres y 2 hombres. De los 4 pacientes a los cuales se les realizó gammagrafía, al momento del cierre del estudio aun con 2

resultados positivos en fase 2, 1 resultado negativo y 1 resultado positivo el cual tubo la mutacion genetica en el gen p. *Val142I*. Respecto a las características de base en el grupo de estudio se observo una media de 44± 9 años, siendo el 85% el sexo femenino, así mismo las enfermedades crónicas mayormente presentes fueron la hipertension y la diabetes (35.7% y 28.6% respectivamente). 12 pacientes tenían síndrome de túnel carpiano bilateral y solo 3 casos tenían afección unilateral. Respecto al análisis comparativo con el grupo control (n=14), se observo que ambos grupos eran bastante homogéneos, habiendo únicamente diferencias significativas en los valores de QRS score y QRS score/LVWT, grosor parietal, valores de E´ septales y laterales, con lo que podemos inferir lo siguiente; existen tendencias en ambos grupos que sugieren que el grupo de síndrome de túnel del carpo exhibe valores mayores de hipertrofia de ventrículo izquierdo así como una menor compliance que el grupo control con E´ septales y laterales más disminuidos, incremento en las presiones de llenado y aurículas más grandes, se desconoce si esto es un efecto de la edad la cual fue en promedio 10 años menor en el grupo de control o es parte por características fisiopatológicas propias de patologías en el grupo de interés o bien propias de los pacientes con túnel carpiano.

Respecto a la prevalencia se reporto del 7.3%, mayor a la previamente descrita, quizá esto se deba a el tamaño del grupo de estudio el cual esta reducido. Respecto a las medidas de asociación, podemos concluir que existe una asociación positiva para síndrome de túnel carpiano y la amiloidosis con un Odds ratio de 1.1 y un IC de 95%. En análisis exploratorio se observo una correlación fuertemente positiva de 0.75024104 entre FEVI y masa indexada.

Conclusión: En este estudio determinamos que es factible sin embargo muy difícil la realización de un estudio como este ya que requiere de un gran esfuerzo entre departamentos, así como comunicación entre los mismos. Los datos sugieren que existen diferencias estructurales y funcionales entre pacientes con STC y controles que podrían estar relacionadas con la presencia de amiloidosis. Sin embargo, para establecer una relación directa:

- Sería necesario confirmar si las variables analizadas (e.g., LVWT, STRAIN) están asociadas específicamente a depósitos amiloides en pacientes con STC.
- Complementar con análisis adicionales como regresión logística o modelos de predicción para evaluar la probabilidad de amiloidosis en función de estas variables.
- Incrementar el tamaño de muestra

**“Asociación del síndrome del túnel carpiano y
amiloidosis cardiaca”**

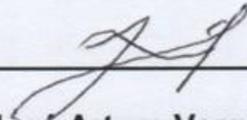
Aprobación de la tesis:



Dr. med. Ramiro Flores Ramírez

Director de tesis

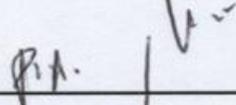
Jefe del Servicio de Cardiología



Dr. José Arturo Vargaz Mendoza

Codirector de tesis

Jefe de Enseñanza del Servicio de Cardiología



Dr. med. José Ramón Azpiri López

Coordinador de Investigación del Servicio de Cardiología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

ÍNDICE

1. Introducción.....	6
2. Antecedentes.....	26
3. Definición del problema.....	30
4. Justificación	30
5. Pregunta de investigación	31
6. Hipótesis.....	31
7. Objetivos.....	31
8. Material y métodos	33
9. Análisis estadístico.....	53
10. Consentimiento informado.....	54
11. Confidencialidad.....	54
12. Financiamiento y factibilidad	55
13. Consideraciones éticas	56
14. Cronograma.....	57
15. Resultados.....	58
16. Discusión.....	62
17. Conclusión.....	64
18. Bibliografía.....	65
19. Anexos.....	67

1. INTRODUCCIÓN

Marco Teórico

La amiloidosis sistémica es un grupo de trastornos caracterizado por la acumulación y depósito de proteínas mal dobladas, insolubles en varios tejidos. Esta puede ser de 2 tipos: 1) localizada cuando afecta un solo tejido o 2) sistémica cuando se acumula en varios órganos por ejemplo: el bazo, hígado, vasos sanguíneos, corazón, riñón, nervios. Las manifestaciones clínicas son causadas por el efecto tóxico de las proteínas agregadas y depositadas en los tejidos, causando enfermedad progresiva y mortal en casos avanzados.

Ya que cualquier órgano puede ser afectado la presentación clínica es variable y a menudo el diagnóstico es demorado, causando diferentes síndromes clínicos como cardiomiopatía, hepatomegalia, proteinuria, macroglosia, disfunción autonómica, neuropatía, síndrome del túnel carpiano, insuficiencia renal y anomalías corneales^{1,2}.

Probablemente la primera descripción fue la realizada en 1639 en una autopsia realizada por Nicolaus Fontanaus, el cual reportó la autopsia de un joven con ascitis, ictericia y epistaxis, el cual presentó tumoraciones blancas en el hígado y bazo las cuales describió como "piedras blancas de gran tamaño", correspondiente probablemente a el bazo de sagú, descrito posteriormente por R. Virchow. Durante la misma década descripciones similares de autopsias descritas por Bartholin, fueron publicadas. Ambas descripciones de estas autopsias, se encontraron

magistralmente recopiladas por Boneti en su obra "*Sepulchretum sirve Anatomia Practica*" publicada en 1679³.

El término amiloide fue usado en 1838 inicialmente por un botánico alemán Matthias Scheiden, para describir el contenido amiláceo (almidón) constituyente de las plantas. En 1854 fue usado por Rudolph Virchow para describir la reacción de la corpora amylacea con yodo, una sustancia amorfa encontrada en el sistema nervioso, a menudo descrita por el mismo y trabajos contemporáneos como "lardáceo, por su parecido a la manteca en el tocino o de cera". En 1865 Samuel Wilks describió 60 casos de enfermedad "lardácea" la cual describió afección de corazón, hígado y bazo.³

Finalmente el término se acuñó originalmente por R. Virchow en un trabajo publicado el 17 de abril de 1858 llamado "Degeneración Amiloide"⁴.

Desde 1876 y hasta 1878 diversos autores de manera independiente como Aterman (1876), André-Victor Cornil, Richard H, W. Ackroyd, acuñaron el término de manchas metacromáticas para describir la reacción del amiloide en la prueba de ácido sulfúrico y violeta de metilo, la cual permitió el reconocimiento de estas fibras de naturaleza extracelular. Posteriormente se describieron los hallazgos típicos con la tinción de rojo Congo por Bennhold (1922), Y posteriormente se describió en 1959 una manera más efectiva para visualizar estas fibras por Cohen y Calkins el reconocimiento de estas con birrefringencia "verde manzana" vistas ante la luz polarizada, en un paciente con Alzheimer.³

La secuencia de la conformación de la proteína fue descrita por Kelly en 1998 y posteriormente en el trabajo de Serpell y colaboradores se demostró que su origen

en todos los casos se debe a una proteína beta, mal doblada. Estos depósitos inertes representan lápidas sepulcrales de otros procesos patológicos los cuales producen toxicidad y daño celular (Kiselevsky 2000)³.

La amiloidosis sistémica es una enfermedad poco frecuente, la cual provoca disfunción orgánica y finalmente la muerte⁴.

En cuanto a la clasificación, esta se ha modificado al pasar del tiempo, inicialmente esta se clasificaba de acuerdo al órgano afectado, posteriormente de acuerdo si era hereditario (familiar), secundario (a una enfermedad inflamatoria de base) y el resto se categorizaban en primarias.⁵

Actualmente existen más de 30 tipos diferentes de proteínas mal dobladas las cuales pueden causar depósito de amiloide en los humanos, sin embargo sólo 9 son responsables del depósito en el miocardio⁶. En la amiloidosis sistémica las fibras de amiloide circulan en el torrente sanguíneo y posteriormente se depositan en varios órganos, a continuación se muestra el depósito de amiloide en una biopsia de tejido miocárdico con tinción de hematoxilina y eosina así como en tinción de rojo congo ante luz polarizada mostrando el patrón típico con birrefringencia en "verde manzana"⁷. **Fig 1.**

Así mismo se anexa estudio anatomopatológico realizado en nuestro centro, proveniente de una biopsia de "Fat pad" con tinción de rojo congo y birrefringencia "verde manzana" visto en microscopia de luz polarizante, de una femenina de 48

años con insuficiencia cardíaca y antecedente de síndrome del túnel del carpo bilateral. **Fig 2.**

La enfermedad es considerada una patología rara, muy subdiagnosticada ya que requiere un alto índice de sospecha, así como familiarización de la enfermedad por parte del médico, el incremento de uso de pruebas genéticas, imagen cardíaca, pruebas de laboratorio y métodos de tipificación de la proteína a causado un aumento en el número de diagnóstico.⁷

Actualmente la clasificación más difundida las separa en 5 principales tipos de amiloidosis sistémica. En la práctica clínica los dos tipos más prevalentes e importantes es la amiloidosis AL, asociada a gammopatías monoclonales o cadenas ligeras, y la asociada a la transtiretina (ATTR) y aunque cada una tiene predilección por la afectación de distintos órganos, ambas pueden presentarse con involucro multiorgánico y insuficiencia cardíaca.⁷

Amiloidosis de tipo AL usualmente se presenta asociada a discrasias hematológicas como gammopatía monoclonal de significado incierto (MGUS) y asociada a Mieloma Múltiple, presentándose con disfunción renal con una proteinuria importante y insuficiencia cardíaca. Mientras que la amiloidosis ATTR se presenta con un mayor involucro de polineuropatía y insuficiencia cardíaca, es importante remarcar que ambos tipos se pueden sobreponer.⁷

Actualmente los tratamientos para cualquier tipo de amiloidosis tienen como estrategia detener la producción de la subunidad proteica que degenera en depósito amiláceo, los nuevos tratamientos pueden prolongar la supervivencia, estabilizar y mejorar la insuficiencia renal y cardiaca; sin embargo debido a que los sitios de producción de amiloide es distinto en ATTR y AL existe la necesidad de tipificar y el tratamiento es diferente para cada tipo. En la amiloidosis AL el precursor proteico se produce en la médula ósea por las células plasmáticas mientras que en el ATTR este es producido por el hígado.⁷

La amiloidosis puede ser sistémica o localizada, adquirida o hereditaria. La nomenclatura actual evita la clasificación de la enfermedad de acuerdo a síndromes o sitio de depósito y se centra en la estructura química y precursor proteico del tipo de fibrilla depositado, usualmente la primera letra está indicada por la letra "A", seguida de las letras correspondientes a el precursor de la proteína en idioma inglés la cual es mal doblada y posteriormente depositada. Por ejemplo en la amiloidosis AL A es de amiloide y L es de "Light chains" o cadenas ligeras en español la cual es producida en MO. Mientras que la amiloidosis ATTR representa como precursor la Transtirretina (Transthyretin) producida en el hígado, está usualmente se acompaña de una "wt" en la tipo "wild type" o silvestre la cual se refiere a la forma adquirida y de una "m" para las formas hereditarias.⁷

Clasificación

Los 5 tipos principales observados en la práctica clínica son⁷:

1. **Amiloidosis AL (AL):** aquella asociada a discrasias sanguíneas y cadenas ligeras.
2. **Amiloidosis ATTR (ATTR):** la cual tiene como precursor la transtirretina.
3. **Amiloidosis AA (AA):** la cual es reactiva asociada a lupus y enfermedades inflamatorias.
4. **Amiloidosis ALECT 2:** asociada al factor quimiotáctico leucocitario tipo 2.
5. **Amiloidosis beta 2 microglobulina:** la cual está asociada a diálisis en enfermedad renal.

Juntas la amiloidosis AL y ATTR son responsables del 98% de los casos de amiloidosis, la más prevalente es la AL responsable del 78% de los casos.¹

Para la amiloidosis ATTR se reporta una prevalencia total entre el 10 al 20%.¹ Sin embargo se ha observado en estudios postmortem una prevalencia mucho mayor prevalente en pacientes de la tercera edad, presente en series del 12-25% en personas mayores a 80 años y del 37% en personas mayores a 95 años.⁸

A continuación en la **Figura 3**, se presenta un resumen infográfico de los 5 tipos clínicos principales de amiloidosis, así como sus tipos de fibras y órganos principalmente afectados.**(Ver anexos)**

En la **figura 4 y 5** se agrupan las principales características clínicas de amiloidosis AL y ATTR, así como sus asociaciones, causas, órganos afectados y opciones terapéuticas. **(Ver anexos)**.

Una clasificación más sofisticada con nomenclatura nueva propuesta en el 2012 en el XIII simposium llevado a cabo en el mes de mayo en Groening, países bajos por el comité internacional de la sociedad de amiloidosis (ISA), promueve la utilización de actualizaciones en la nomenclatura en base a la estructura atómica y clasificación clínica resultante en el síndrome.⁹

En esta actualización se incluyeron la lista de 30 precursores proteicos en humanos y 10 en animales. Para fines de este texto se anexa la clasificación únicamente en humanos propuesta por esta sociedad. **Tabla 1. (Ver anexos)**. En esta nomenclatura incluyen la descripción de la fibrillas proteicas, su precursor, si se tiene involucro sistémico o localizado, si la letra A para trastornos adquiridos y H para hereditarios. Así mismo se incluyeron inclusiones de proteínas intracelulares previamente descritas en enfermedades como Alzheimer, Demencia de Lewis etc. **Tabla 2. (Ver anexos)**.⁹

Fisiopatología

Todos los tipos de amiloidosis se caracterizan por un mal doblamiento de la configuración α nativa helicoidal causando un plisado resistente a proteólisis de la hoja β . La inhabilidad para la degradación de esta proteína β mal doblada/plisada resulta en la precipitación y depósito de amiloide en los tejidos.⁴

En la amiloidosis ATTR se produce de la inestabilización de su precursor la transtirretina, un tetrámero compuesto de 127 aminoácidos una proteína formada en hígado para transporte de algunas hormonas como la tiroides y la vitamina A¹⁰, esta variación causa que el tetrámero se inestabilice y se vuelva monómeros poco estables, resultando en el depósito tisular y disfunción orgánica.⁴

En amiloidosis AL, la proteína es una subunidad o fragmento de las proteínas de cadenas ligeras o pesadas, los cuales son mal plisados y depositados en cualquier órgano, excepto en sistema nervioso.⁴

A continuación se describirán de manera breve características específicas de los principales tipos, amiloidosis AL, ATTR y AA. Para fines de este estudio se omitieron las descripciones a detalle de los tipos λ -2 microglobulina y ALECT2.

Amiloidosis AL (Previamente conocida como primaria):

- Es el tipo más frecuente de amiloidosis corresponde al 78% de los casos y es más prevalente en edades avanzadas con una incidencia de 10 casos por millón de habitantes en USA.
- Resultante del mal doblamiento producto del exceso de producción por parte de la médula ósea de cadenas ligeras Kappa libres así como de cadenas Lambda.
- El órgano más afectado es el riñón causando un síndrome nefrótico en el 70% casos, el segundo órgano más afectado es el corazón con una prevalencia en este grupo del 70%⁶ principalmente se presenta con

disfunción diastólica y patrón restrictivo y ya en fases muy avanzadas con disfunción sistólica. Otros involucrados pueden presentar hepatomegalia con disfunción, involucro a bazo y aproximadamente 20% polineuropatías como entumecimiento, parestesias y disestesias.⁷.

- La causa de muerte es cardíaca y el promedio de vida al diagnóstico sin tratamiento es de 1 a 2 años.⁷
- El diagnóstico se puede obtener con demostración de depósito de amiloidosis cardíaca o extracardíaca por biopsia, y pico monoclonal kappa o lambda en la electroforesis de proteínas séricas o en orina. Se opta por la toma de biopsia en cojinete adiposo "Fat pad" ya que es muy disponible, sin embargo si este es negativo y la sospecha es alta se debe de realizar aspirado de médula ósea. El involucro cardíaco se puede estudiar por diversos métodos de imagen como ecocardiograma, gammagrafía con difosfonados, BNP, cardiorresonancia, mismo que siempre se debe estudiar para evaluar etapa clínica.
- El tratamiento se centra en el tratamiento con quimioterapia en la enfermedad de base y Trasplante de MO. El tratamiento de 1era línea es el melfalan seguido de TMO autólogo, observándose 40% de remisión.
- Otras opciones terapéuticas son el bortezomib, con respuesta en el 50% de los casos, teniendo como principal efecto secundario la neurotoxicidad (20%). Immunoderivados son la tercera línea y pueden llegar a ser cardiotóxicos, de estos los más utilizados son la talidomida, lenalidomida. Por último el desarrollo de terapia monoclonal anti-CD38 es útil como monoterapia o adyuvante al tratamiento estándar, este es el Daratumumab.

Amiloidosis ATTR (Por Transtiretina):

- Corresponde del 10-20% de las amyloidosis es la 2da etiología más frecuente y existen estudios postmortem en donde se reporta más prevalente en la 8va y 9na década de la vida. ^{4 - 8}
- Puede ser adquirida (ATTR wt) ATTR wild type o silvestre o en su forma hereditaria (ATTRm) en donde se han identificado al menos 100 mutaciones en el gen codificador de la transtirretina que se asocia a amiloidosis, la mutación más frecuente a nivel mundial es la ATTRV30M, misma que está asociada a un mayor involucro nervioso. Sin embargo la mutación más frecuente en USA es la ATTRV1221 en donde se encuentra más relacionado el involucro cardiaco.⁷
- A pesar que en México no se cuenta con información sobre la prevalencia e incidencia de esta enfermedad, afortunadamente contamos con un estudio realizado en el 2011 por Gonzalez-Duarte et al. en donde se estudiaron 11 familias con un afectado, con un total de 214 individuos en donde se describieron las 5 mutaciones presentes en nuestra población, denotando lugares en donde se describe una mayor prevalencia en el estado de morelos y guerrero. En nuestra población ninguno de los pacientes presentó la mutación más frecuente descrita a nivel mundial ATTRV30, aquí se identificaron solo 5 mutaciones Ser50Arg (74%), Gly47Ala (13%), Ser52Pro (11%) y con menor frecuencia el ATTR1221 datos que difieren respecto a los descritos en la población de USA y a nivel mundial. Otro de los datos

interesantes es que la enfermedad se manifestaba en pacientes más jóvenes (30-40 años) y los síntomas predominantes fueron las polineuropatías.¹⁰

- La información descrita a nivel mundial contrasta respecto a nuestra población la cual tiene su pico de presentación en pacientes jóvenes 30-40 años. La causa de muerte es usualmente la muerte súbita.
- El cuadro clínico se caracteriza por polineuropatía inicialmente con alteraciones sensoriales y posteriormente motoras y autonómicas, exhibiendo una amplia gama de síntomas autonómicos como diarrea, hipotensión ortostática, "muscle wasting", trastornos en el sistema de conducción y arritmias.
- El promedio de vida reportado varía demasiado en la diversa literatura que va desde los 10-20 años, hasta pronósticos más sombríos, con una tasa de mortalidad en el primer año del 25%.⁷⁻⁴
- Siempre que se realice el diagnóstico de ATTR se debe realizar estudio genético.
- Históricamente hasta hace algunos años el único tratamiento disponible era el trasplante de corazón e hígado. En pacientes con mutación ATTR1221 se puede realizar trasplante únicamente de corazón ya que el depósito es casi exclusivo en este.
- Cuando solo existe involucro nervioso únicamente el tratamiento recomendado es sintomático con gabapentina y amitriptilina, sin embargo si se encuentra otro órgano dañado o en acompañamiento con falla cardiaca se puede usar patisiran inotersen.

- El tafamidis actúa como estabilizador de la transtirretina y disminuyendo su producción hepática útil en cardiomiopatía, aumentando el pronóstico de vida, así como disminuyendo hospitalizaciones y mejorando calidad de vida, en estados unidos no está aprobado para neuropatía, sin embargo en europa si esta recomendado para estadios tempranos.
- Otros tratamientos con menor grado de evidencia que sugieren que tienen utilidad es la doxiciclina ttauroursodesoxicolica, así como el tolcapone.

Amiloidosis AA (Asociada a enfermedades inflamatorias):

- Representa menos del 6%, se asocia a lupus, sjogren, poliserositis familiar.
- Los tratamientos van orientados hacia el control de enfermedad de base y manejo de las complicaciones y comorbilidades.

El involucro cardiaco es de los síntomas más presentes en la enfermedad y a menudo la causa de muerte de la misma, existen 9 tipos de fibrillas capaces de depositarse en el tejido cardiaco y se puede presentar en todos los tipos clínicos de amiloidosis, el involucro de amiloidosis AL es del 70%, del 100% para amiloidosis ATTRwt y 30-40% en la forma familiar ATTRv/ATTRm.⁶

Diagnóstico

Se trata de una enfermedad la cual está muy subdiagnosticada, la cual requiere un alto índice de sospecha.

Los síntomas asociados son usualmente vagos e inespecíficos. Estos incluyen fatiga, edema periférico, pérdida de peso, hipotensión ortostática, palpitaciones, fibrilación auricular y disnea de esfuerzo.⁴

Los signos que pueden ser altamente específicos y estos incluyen macroglosia, púrpura periorbitaria, sin embargo estos solo ocurren en el 15% de los casos y no son sensibles para ATTRwt.⁴ **(Ver Figura 5.)**⁴

En presencia de un estudio de imagen compatible y constelación de síntomas extracardiacos, proteinuria, Sx. del túnel del carpo, neuropatía, acompañado de manifestaciones cardiacas como insuficiencia cardiaca con FEVI preservada, NT-pro-BNP desproporcionadamente elevado, voltaje disminuido en relación a la HVI, patrón de pseudoinfarto, disfunción diastólica, alteraciones en piel, disfunción autonómica. **(Ver Figura 6).**

Amiloidosis Cardiaca (Sospecha clínica y diagnóstico)

Existen varios diagramas diseñados para aumentar la sospecha diagnóstica, sin embargo uno de los que más resulta más útiles es el propuesto por la ESC en el 2021 por Garcia-Pavia et al. Esta está orientada al diagnóstico de amiloidosis cardiaca y sugiere que se realice tamizaje si se encuentra un engrosamiento de cualquiera de las paredes mayor a 12mm y mas de alguna "banderilla roja" o Red flag⁶. las cuales son:

- Insuficiencia cardíaca en mayores a 65 años sin causa clara.
- Estenosis aórtica en mayores a 65 años, usualmente definida como bajo flujo bajo gradiente.
- Hipotensión ortostática o normotensión en pacientes previamente hipertensos,.
- Disfunción autonómica, polineuropatía sensorial.
- Proteinuria.
- Moretones en la piel o lesiones clásicas (previamente descritas).
- Síndrome de tunel del carpo bilateral.
- Ruptura del tendón del bíceps. **(Ver Figura 8)**.¹¹
- Estudios de imagen sugestivos de amiloidosis. por ejemplo cardioresonancia con realce tardío de gadolinio subendocárdico o transmural. **(Ver Figura 9)**¹¹.
- GLS disminuido >-18, imagen de "apical sparing" (cherry on top, ojo de buey, tiro al blanco).
- Electrocardiograma con pseudo ondas Q (pseudo infarto). **(Ver Figura 8)**¹¹.
- Bajo voltaje o una discordancia entre el voltaje y grado de hipertrofia ventricular, Enfermedades de conducción (enf. de nodo o BAV de alto grado), así como antecedente de historia familiar.

Ver Figura 7.⁶

Criterios Diagnósticos de Amiloidosis Cardíaca.

Existen 2 estrategias válidas para realizar de manera fidedigna el diagnóstico de amiloidosis:

1. Estrategia Invasiva: Útil en todos los tipos de amiloidosis cardíaca (AL,ATTRwt, ATTRm, AA) y consiste en demostrar la evidencia de depósito de amiloide a través de una biopsia, esta puede ser cardíaca o extracardiaca mediante la tinción de rojo congo y la birrefringencia "verde manzana" de las fibras y aunque esta sigue siendo el "Gold Standard" tiene varios inconvenientes y es que se puede obtener muestras que no necesariamente estén infiltradas presentado (falsos negativos), así mismo se requiere espectrometría para la tipificación de las fibras, inmunohistoquímica inmunoelectrónica.⁶ Las biopsias extracardiacas se pueden obtener de los siguientes tejidos para aumentar la sensibilidad: 1) biopsia de tejido subcutáneo "Fat Pad" toma de muestra simple y sensible en 81% para Amiloidosis AL. 2) Biopsia de glándula salivar menor, útil en Fat pad -, con sensibilidad del 60%) Biopsia hepática vía transyugular, poco utilizada, existe riesgo alto de sangrado fatal. 4) Biopsia endomiocárdica, poco sustentable debido a que es muy invasiva.¹ Siempre se deben acompañar de demostración de afección cardíaca por algún método de imagen en ausencia de un engrosamiento ventricular secundario a otra causa evidente, así como exclusión de otras patologías de mayor frecuencia. En esta tabla se presentan los criterios ecocardiográficos y por CMR para amiloidosis. **(Ver Tabla 3)**⁶.

2. **Estrategia No Invasiva:** Esta estrategia resulta factible de acuerdo a Gilmore y cols (2016) en donde se cuenta con un rendimiento diagnóstico del 98% con una sensibilidad del 74% y específico en un 100% para amiloidosis ATTR, sin embargo este solo se puede utilizar para realizar diagnóstico de amiloidosis ATTR, en caso de un gammagrama grado II o III de Perugini en ausencia de cadenas ligeras positivas en sangre o suero. Para que estos criterios sean válidos siempre se debe descartar discrasia monoclonal por cadenas ligeras en orina y suero. Este método de imagen requiere de radiotrazador con bifosfonatos y tecnecio 99 o Talio 201. Los métodos disponibles son: TC99- Pirofosfato (PYP), TC99- difosfano-1,2-acido descarboxílico (DPD) y TC99- Hidroximetileno difosfato (HMDP).

A continuación se muestra una tabla con los criterios diagnósticos recomendados por la guía de la ESC 2021. **(Ver Figura 11)**⁶.

Para la estratificación de los grados de captación de radiotrazador se aconseja utilizar la clasificación publicada por Perugini et al (2005)¹² a la cual se clasifica en 4 grados **(Ver figura 12 y 13)**:

- **Grado 0:** sin captación de radiotrazador en corazón y normal en tejido óseo (caja torácica).
- **Grado I:** Captación cardíaca menor a tejidos óseos.
- **Grado II:** Captación cardíaca similar en intensidad a tejido óseo (caja torácica).

- **Grado III:** La captación de radiotrazador es mayor en el corazón que en la caja torácica, con captación leve o ausente en T. óseo.

Aplicación de los algoritmos diagnósticos, escenarios clínicos frecuentes (debido a que casi a la mayoría de pacientes con amiloidosis cardiaca presenta AL o ATTR se recomienda seguir algoritmos que te permita diagnosticar estos dos) (**Ver Figura 14**):

- Gammagrafía sin captación y electroforesis de proteínas en orina y/o suero negativas = Muy poca probabilidad de amiloidosis cardiaca ATTR y AL si existe sospecha alta se sugiere complementar con CMR.
- Gammagrafía con captación Grado II o III de Perugini + pero con electroforesis negativa en suero y orina= Se puede realizar diagnóstico de amiloidosis ATTR, proceder a realizar estudio genético para tipificar (ATTRwt/ATTRm).
- Gammagrafía sin captación de radiotrazador + Pruebas para gammopatías monoclonales anormales = realizar CMR con gadolinio para descartar amiloidosis cardiaca AL con involucro en corazón, si este está negativo, se requiere demostración de amiloide extracardiaco para realizar diagnóstico de amiloidosis AL.
- Gammagrafía con captación + al menos un pico monoclonal presente= Amiloidosis ATTR concomitante con MGUS o cualquier gammopatía que produzca cadenas ligeras, Amiloidosis AL, o la coexistencia de ambos ATTR + AL.

Existen situaciones en donde una gammagrafía puede existir captación radiotrazador en el corazón con falsos positivos para ATTR:

- Amiloidosis AL
- Toxicidad a la Hidroxicloroquina.
- Amiloidosis AapoAI, AApoAII, ApoAIV, A®2M.
- Fracturas costales.
- IAM reciente (<4 semanas).

En la tabla 4 se agrupan las situaciones que pueden presentar falsos positivos y falsos negativos y que se puede realizar para confirmar o descartar **(Ver Tabla 4.)**⁶.

Evaluación Pronóstica (Ver tabla 5).⁶

- **Para amiloidosis AL:** Existen diversas escalas para estratificación las más utilizadas es la de la clínica mayo (Kumar et al), Lillness et al. Casi todas las escalas toman en cuenta niveles de troponina I , niveles de Cadenas ligeras libres, NT-Pro BNP.
- **Para amiloidosis ATTR:** Las escalas pronósticas más difundidas son la de la clínica mayo (Grogan et al), Gillmore (NAC) y Cheng et al (U. Columbia). En su mayoría utilizan parámetros de función renal y BNP, algunas incluyen dosis de diuréticos.

Evaluación cardiovascular y seguimiento

Se recomienda que todos los pacientes se realicen NT-pro-BNP, Troponinas, electrocardiograma, Holter de 24 hrs y ecocardiograma.

Las consultas de seguimiento se recomiendan al menos cada 6 meses y valoración ecocardiográfica actual. ⁶

Evaluación Genética.

Se aconseja consejería genética a afectados y familiares de primer orden así como pruebas genéticas a los mismos. ⁶

Tratamiento.

El tratamiento incluye el tratamiento de soporte para las comorbilidades y complicaciones de la enfermedad per se, por ejemplo tratamiento de falla cardiaca, alteraciones del sistema de conducción, prevención de tromboembolismo, tratamiento de estenosis aórtica severa. ⁶

Durante la evaluación del inicio de tratamiento de amiloidosis AL se recomienda tomar en cuenta que este grupo de pacientes es más probable que presenten cardiotoxicidad y se tome en cuenta el estado actual.

El tratamiento es efectivo para retrasar la progresión, mejoran la función de los órganos ya afectados y disminuyen hospitalizaciones así como mejoría de la calidad de vida. Sin embargo es de vital y crucial importancia realizar el diagnóstico lo antes

posible, ya que el tratamiento es efectivo solo en casos en donde se encuentran en etapas tempranas, ya cuando existe daño avanzado el pronóstico es sombrío⁶.

Para finalidades de este texto solo se describirán las principales categorías, su mecanismo de acción y sus ejemplos, Respecto a las indicaciones particulares, efectos adversos, dosis efectivas no serán incluidos para fines de este texto, se anexan recomendaciones de la guía del 2021.

Existen 3 categorías fundamentales las cuales se describen brevemente a continuación (**Ver Figura 15**)⁶:

- **Estrategias terapéuticas que suprimen la síntesis:** Trasplante hepático, terapia génica, silenciadores genéticos: **Patisiran, Inotersen, Vutisiran, TTR-Lrx.**
- **Estabilizadores de TTR:** Estos evitan la disociación del tetrámero, causando estabilización de la misma, por ejemplo: **Tafamidis, Diflunisal, Acoramidis.**
- **Eliminación de depósitos:** Doxiciclina, Doxiciclina-TUDCA, ECGC (té verde), Anticuerpos (PRX004, NI 006).

2. ANTECEDENTES

Existe suficiente evidencia para sustentar que el STC puede ser un dato temprano de la enfermedad. Por lo tanto, es considerado un "red flag".^{7- 14}

El síndrome de Túnel del carpo en un primer episodio puede preceder a amiloidosis clínicamente florida hasta décadas atrás, así mismo la presencia de síndrome de túnel del carpo bilateral no ocupacional presenta mayor riesgo.¹⁴

Se cree que la enfermedad es mucho más prevalente a lo reportado, se considera que en la insuficiencia cardíaca preservada representa hasta un 50% de los pacientes.¹⁴ Hasta un 12% de estos pacientes se ha demostrado que tienen amiloidosis y se sospecha que este número es mucho mayor.¹⁵

Los pacientes con antecedente de síndrome del túnel carpiano presentan hasta 1.5 veces a comparación de un grupo control, de desarrollar amiloidosis en un periodo de 10 años¹⁶⁻¹⁴.

La prevalencia de síndrome del túnel carpiano en amiloidosis cardíaca discrepa en varios estudios en pacientes con síndrome del túnel del carpo, que va desde un 10% hasta un 40% en la literatura.¹¹

En un estudio japonés realizado en el 2016 se determinó que el síndrome del túnel del carpo fue el primer síntoma inicial más común en pacientes con amiloidosis cardíaca y este se presentó con un promedio de 6.9±.4.6 años antes del inicio de

manifestaciones cardiacas con una p estadísticamente significativa, en el análisis poblacional de este la prevalencia fue mayor en los hombres con un ratio 3.4:1 y la edad varió de 44 a 97 años con un promedio de 69.8+-9. El síntoma principal más común fue STC presente en el 55% de los pacientes, todos los pacientes afectados fueron ATTR wt. Este estudio sugiere que además de estar relacionado y presentarse como un signo en amiloidosis, puede ser uno de los primeros síntomas.⁸

El síndrome del túnel del carpo es uno de los síndromes más presentes y es de las pocas manifestaciones la cual está distribuida de manera heterogénea en los tipos más frecuentes de amiloidosis, junto con la falla cardiaca con FEVI preservada, junto con estenosis o estrechamiento cervical.⁴ **(ver tabla 6)**.

En un estudio realizado en Baltimore en el hospital Jhon Hopkins el cual fue publicado en el 2018 se realizó una cohorte retrospectiva en donde se analizaron 82 sujetos con diagnóstico evidenciado por biopsia de amiloidosis, se realizaron 2 cohortes, la primera con un cuestionario en donde se identificaron los síntomas iniciales de la enfermedad y una segunda cohorte examinando los registros médicos en búsqueda de procedimientos iniciales. El retraso diagnóstico se expresó en meses desde que se presentó el primer síntoma. En este estudio se identificaron 7 datos clínicos principales los cuales se asociaron a factores predictores para un retraso en el diagnóstico, los cuales fueron : 1) diagnóstico de amiloidosis AL, 2) síndrome del tunel carpiano, 3) portador de marcapasos, 4) edad menor a 70, 5) polineuropatía, 6) EPOC y 7) ERC. Se determinó que la 2da característica clínica

más importante fue STC la cual se reportó un cociente de riesgo de (HR) 2.3 con un IC del 95%.¹⁷

En un estudio danés publicado en el 2019 se realizó un estudio cohorte evaluaron el riesgo de presentar amiloidosis en pacientes con STC, se examinaron 56,032 pacientes, registrados desde el 1996 hasta 2012 con diagnóstico de STC de acuerdo al ICD-8 al ICD-10, que fueron sometidos a cirugía y se comparó con una cohorte pareada 1:1, en sexo y edad para evaluar los riesgos.

El STC se asoció a un riesgo mayor de Amiloidosis (HR: 12.12 (95% IC: 4.37 a 33.60). asimismo se asoció a 1.5 de HR para presentar falla cardiaca.¹⁶ (**Ver Figura 16**). Respecto a las características del procedimiento en su mayoría fue mano derecha (33.1%) y Bilateral 29*%. Asimismo, los pacientes presentaron una mayor mortalidad independientemente si se presentaba o no falla cardiaca, (**ver Tabla 7 y 8**).

El mismo grupo de investigadores daneses estudiaron a pacientes con STC bilateral los cuales tenían de 5-15 años de haberse realizado el 2do procedimiento al momento del estudio.¹⁸

En esta ocasión realizan un estudio prospectivo en donde realizaron tamizaje de amiloidosis cardiaca en este grupo de pacientes. Se invitaron un total de 1,181 pacientes, de los cuales solo se incluyeron 250 (37.5%), se incluyeron por igual hombres y mujeres (mayores a 60 años-85 años), con una media 70.4 años.¹⁸

La intervención incluyó ecocardiograma, gammagrafía con tc99-pirofosfato y cadenas ligeras en suero y orina.¹⁸

todos los pacientes diagnosticados (4.5%) fueron ATTRwt(12 pacientes), la mayor parte fueron masculinos y mayores a 70 años.¹⁸

Una cosa muy importante que sobresale de este estudio es que a pesar de que hubo una incidencia relativamente baja 4.8%, todos fueron diagnosticados en etapas tempranas de la enfermedad.¹⁸ **(Ver figura 17** ¹⁸**).**

Respecto a la comparación de las características de base entre el grupo que presentó amiloidosis y no amiloidosis, como era de esperar presentaron un mayor número de fibrilación auricular y insuficiencia cardíaca en el grupo de amiloidosis.¹⁸

Dentro de las características entre los que presentaron amiloidosis cardíaca y no cardíaca en donde hubo diferencias estadísticamente secundarias fueron el gros de septum IV, masa indexada g/m², Strain GLS, E/E prima y volumen auricular, índice voltaje/masa, niveles de Pro-BNP y troponinas. **(Ver Tabla 9)**¹⁸.

Actualmente las recomendaciones internacionales sugieren al menos una visita a cardiología aquellos que cuenten con antecedente de síndrome del túnel del carpo bilateral, así mismo se sugiere realizar el tamisaje pertinente en casos con sospecha, por lo tanto muchos centros ya incorporaron el tamisaje de amiloidosis en este grupo de pacientes.

3. DEFINICION DEL PROBLEMA

Existe evidencia de que es una de las enfermedades más subdiagnosticadas. ⁴

El diagnóstico de amiloidosis es muy retador y requiere un alto índice de sospecha por parte del médico. ¹

La insuficiencia cardíaca, es la principal causa de muerte en estos pacientes. ⁷

Casi todos los pacientes se diagnostican de manera tardía, una vez que aparece la disfunción cardíaca el pronóstico es sombrío. ¹

Hasta un 25% de los pacientes con amiloidosis AL fallecen dentro de los primeros 6 meses del diagnóstico. ⁶

En el caso de amiloidosis ATTR el 25% fallecen dentro de los primeros 24 meses. ⁶

El tratamiento efectivo existe; sin embargo, este solo es efectivo si el daño a órgano blanco es severo. ¹

En una encuesta de 459 pacientes con amiloidosis, solo el 26% fueron diagnosticados el 1er año de inicio de sus síntomas. ^{4- 13}

4. JUSTIFICACIÓN

La amiloidosis es una enfermedad sumamente subdiagnosticada, la cual requiere un alto índice de sospecha y habilidad clínica, por lo cual, la mayor parte de los casos se diagnostican de manera tardía, en enfermedad avanzada y el tratamiento es menos efectivo con un peor desenlace. Actualmente existe evidencia que en pacientes con síndrome de túnel carpiano que tienen una mayor prevalencia y riesgo de padecer amiloidosis, principalmente en STC bilateral. .

Existe evidencia que gran parte de estos pacientes el STC es el síntoma más común en etapas tempranas y precede varios años antes de las manifestaciones cardiacas, por lo que identificó una área de oportunidad para realizar un diagnóstico más

temprano mediante el tamizaje. Consciente de que la evidencia es controversial para la recomendación emitida del tamizaje en este grupo de pacientes y aun no se sabe cual es el tipo de herramienta diagnóstica apropiada para realizarlo, debido a esto existe una necesidad de intentar definir este tema.

El ecocardiograma es una herramienta útil, no invasiva, con alta disponibilidad y bajo costo, el objetivo de este estudio es evaluar su rendimiento para tamizar en este particular grupo de pacientes con STC.

Así mismo se existe desconocimiento total sobre la prevalencia de esta enfermedad en este grupo en nuestra poblacion.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociacion y relacion de amiloidosis cardiaca en pacientes con sintome del tunel del carpo en nuestra poblacion?.

6. HIPÓTESIS

H1: Existe asociacion entre el STC y amiloidosis, ademas es un signo temprano de enfermedad.

H0:No existe asociacion entre sindrome del tunel del carpo y amiloidosis en nuestra poblacion.

7. OBJETIVOS

Objetivo Primario

- Conocer la asociacion y relacion que existe entre sindrome del tunel del carpo y amiloidosis.

Objetivos Secundarios

- Determinar la utilidad y rendimiento del ecocardiograma transtorácico como herramienta de tamizaje para amiloidosis cardiaca en pacientes con STC.
- Comprender mejor la relación que existe entre el síndrome de túnel del carpo y amiloidosis.
- Evaluar el valor predictivo negativo y positivo del ecocardiograma para detectar amiloidosis cardiaca en pacientes con STC.
- Evaluar sí el ecocardiograma es una herramienta útil, con alta disponibilidad, bajo costo y con buena sensibilidad para detectar enfermedades con afección cardiaca.
- Documentar la prevalencia de amiloidosis en pacientes con síndrome del túnel del carpo en nuestra población.
- Describir las características demográficas en nuestra población.
- Identificar de manera temprana aquellos casos de síndrome del túnel del carpo que presenten amiloidosis cardiaca.
- Tipificar y estratificar la enfermedad en los pacientes diagnosticados durante el estudio.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio:

- Experimental
- Analítico
- Transversal
- Ambispectivo

Población de estudio:

El grupo de estudio será constituido por pacientes mayores a 18 años de edad con diagnóstico de síndrome del túnel del carpo que hallan sido atendidos en el Servicio de cirugía plástica y reconstructiva del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL , en los últimos 10 años, desde enero del 2012 a diciembre del 2023.

La identificación de los pacientes candidatos se realizara de manera retrospectiva donde se buscará en la base de datos del servicio de cirugía plástica, pacientes que se hayan sometido a cirugía de liberación del túnel carpiano .

Se les extendera la invitacion via telefonica todos aquellos pacientes que cuenten con antecedente de sindrome de tunel del carpo unilateral y bilateral, aqueyos pacientes que deseen participar en el estudio se les captara.

El estudio se realizara por el departamento de cardiología del hospital universitario y se llevara acabo en el mes de octubre del 2024 a marzo del 2025, durante este periodo se realizara la Historia clinica completa dirigida a detectar algun sintoma cardiovascular o extracardiaco de alarma “banderilla roja”, una revision

cardiovascular completa la cual incluye exploración física completa, electrocardiograma y ecocardiograma. Se recolectarán resultados de cadenas ligeras en suero y orina para aquellos pacientes que cuenten con el resultado como parte habitual de su abordaje.

Aquellos pacientes que cumplan el antecedente de diagnóstico de síndrome de túnel del carpo y alguna manifestación cardíaca o extracardíaca se les ofrecerá realizar el tamizaje para amiloidosis cardíaca con previo consentimiento informado. El cual se realizará con las dos estrategias, invasiva y no invasiva (ver pag 18 y 19) la cual consta de una toma de biopsia de tejido graso abdominal de tipo sacabocados en la primera visita con una perforadora dérmica esteril de uso único de 8mm, en aquellos casos que sea necesario se colocará un punto para afrontar piel, así como la realización de gammagrafía con tecnecio 99 y pirofosfato (Tc-99m PYP).

Aquellos casos que resulten positivos al tamizaje ya sea por estrategia invasiva (biopsia de sacabocados de tejido graso abdominal) o estrategia no invasiva se les realizará una prueba genética para gen ATTR, así como en caso de encontrarse un resultado con pico monoclonal en las cadenas ligeras se otorgará referencia a hematología para continuar el abordaje.

Para la realización del análisis se agregó un grupo control con una n= 14, sin enfermedades para realizar el análisis de variables cruzadas.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores a 18 años hasta un máximo de 90 años .
- Antecedente de síndrome del túnel del carpo con cirugía de liberación de túnel en los últimos 10 años .
- Que además presenten algún otro dato clínico de de amiloidosis cardiaca como: antecedente heredofamiliar de primera línea de amiloidosis cardiaca, discordancia de hipertrofia ventricular por imagen y eléctrica, grosor parietal mayor a 12mm y al menos uno de los siguientes: falla cardiaca en mayores a 65 años, estenosis aortica, hipo o normotenso en pacientes previamente conocidos con HTA, polineuropatía periférica, disfunción autonómica, ruptura espontánea del tendón de bíceps, presencia de pseudoinfartos en electrocardiograma, alteraciones en la conducción AV, Disminución del voltaje QRS/ masa ventricular .
- Pacientes que acepten de manera voluntaria participar en el estudio y estén dispuestos a firmar el consentimiento informado para realizar la gammagrafía y biopsia de tejido graso.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que tengan ya el diagnóstico establecido de amiloidosis cardiaca.
- Pacientes que se nieguen a firmar el consentimiento informado para gammagrafía y biopsia de fat pad.
- Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o en hemodiálisis.

Criterios de eliminación.

- Baja voluntaria del paciente durante el estudio.

Cálculo del tamaño de la muestra:

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra utilizando la fórmula de estimación de una proporción en una población infinita con el objetivo de: Conocer la asociación y relación que existe entre síndrome del túnel del carpo y amiloidosis cardiaca. Se obtuvo la prevalencia del síndrome del túnel del carpo de la Guía de Práctica Clínica: “Diagnóstico y Tratamiento de Síndrome de Túnel del Carpo en Primer Nivel de Atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 17 de marzo de 2016”, el cual indica que existe una prevalencia del 3.8% en la población general mexicana. Se utilizó un nivel de significancia a una cola del 0.1 y un poder del 90%; dando un total de 24 muestras.

ESTIMACIÓN DE UNA PROPORCIÓN EN UNA POBLACIÓN INFINITA			
$N = \frac{(Z\alpha)^2(p)(q)}{\delta^2}$			
		al cuadrado	
valor Z	1.28	1.6384	
valor p	0.04		n= 23.9573402
valor q	0.96		
valor δ	0.05	0.0025	

N= Tamaño de la muestra que se requiere.
p= Proporción de sujetos portadores del fenómeno en estudio.
q= 1-p (complementario, sujetos que no tienen la variable de estudio)
 δ = Precisión o magnitud del error que estamos dispuestos a aceptar.
Z α = distancia de la media del valor de significación

Poder (1- β) %	Valor Z	Nivel de significación (α)	
		Una cola	Dos colas
99.0	2.33	0.01	0.02
97.5	1.96	0.025	0.05
95.0	1.64	0.05	0.1
90.0	1.28	0.1	0.2
85.0	1.04	0.15	0.3
80.0	0.84	0.2	0.4
75.0	0.67	0.25	0.5
70.0	0.52	0.3	0.6
60.0	0.25	0.4	0.8

Lugar donde se desarrollará el proyecto:

Este proyecto se desarrollará en las instalaciones de cardiología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, ambos pertenecientes a la Universidad Autónoma de Nuevo León, Ave. Gonzalitos No.235, col. Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León.

Recursos e infraestructura:

El proyecto cuenta con los recursos humanos e infraestructura de los departamentos de cardiología, cardiología nuclear, anatomopatología y genética del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL.

El electrocardiograma y el ecocardiograma se realizará con infraestructura del departamento de cardiología con costos cubiertos por el mismo departamento. Para la realización del electrocardiograma este será realizado en un electrocardiografo de 12 derivaciones estacionario con equipo BTL-08 LC plus. Mientras el ecocardiografo se realizara en un equipo General electric GE Vivid S70 y GE 95, para la interpretación de los estudios en el postprocesado se realizará en una interfaz de General electric llamada Echopacs.

Para la maximización del rendimiento diagnóstico y tamizaje el resto de pruebas diagnósticas se realizará únicamente a los pacientes que cuenten con antecedente de síndrome de túnel del carpo y evidencia de algún otro signo o síntoma cardíaco o extracardiaco de amiloidosis (previamente descrito), las cuales constan de : 1) gammagrama Tecnecio 99 y pirofosfato, 2) toma de biopsia de scabocados con

posterior análisis con rojo congo, el examen genético para gen-ATTR se reservará para pacientes positivos para el tamisaje inicial.

Así mismo se recolectarán resultados de cadenas ligeras en suero y/o orina a los pacientes que cuenten con el resultado previamente realizado como parte de protocolo habitual de su abordaje, este será documentado en nuestra base de datos.

Para la realización de la toma de biopsia se realizará con una perforadora dérmica de lápiz de tipo sacabocados estéril y desechable de marca dynarex de 8mm de 14gr, los insumos para la toma de biopsia serán cubiertos por el departamento de cardiología. La muestra será colocada en una pomadera con formol misma que será entregada al departamento de anatomopatología para su almacenamiento y procesamiento, mismo que será cubierto por el departamento de anatomía patológica en colaboración con cardiología.

En el departamento de medicina nuclear, se realizará gammagrafías con Tc-99m-PYP (Pirofosfato de Tecnecio-99m) utilizando una cámara gamma GE INFINIA H4. A, los gastos totales del estudio serán realizados y cubiertos con recursos económicos del departamento de cardiología.

Para las pruebas genéticas, la extracción de ADN se realizará utilizando el kit comercial Gentra® Puregene® de Qiagen, siguiendo las instrucciones del fabricante. La calidad y concentración del ADN extraído se verificarán utilizando espectrofotometría UV/Vis con el nanodrop 8000.

Para el secuenciamiento del gen TTR, se llevará a cabo la amplificación de la secuencia codificante y las secuencias intrónicas adyacentes asociadas con el proceso de empalme utilizando la técnica de PCR. Posteriormente, se realizará el secuenciamiento utilizando el método de Sanger y la electroforesis capilar con el analizador genético SeqStudio®, siguiendo las instrucciones proporcionadas por el proveedor. La secuencia obtenida se analizará bioinformáticamente comparándola con la secuencia de referencia NM_000371.4. Dicha prueba será realizada con recursos del departamento de genética en colaboración con cardiología.

Procedimientos

- Historia clínica completa: La cual será realizada a todos los pacientes, con documento electrónico orientado con antecedentes completos, especial atención a síntomas descritos en amiloidosis se interrogará por datos neurológicos (parestias, disestesias), alteraciones neurológicas motoras, síntomas autonómicos, gastrointestinales, síntomas cardiovasculares como datos de falla cardíaca.
- Exploración física completa, la cual será realizada a todos los pacientes prestando especial atención a exploración neurológica y búsqueda de datos específicos de amiloidosis sistémica, por ejemplo macroglosia, alteraciones en piel como lesiones purpúricas y pruebas de sensibilidad de moofilamento.
- Se recolectará el resultado de cadenas ligeras en suero y orina a aquellos pacientes que cuenten con el resultado como parte de su abordaje habitual.

- A todos los pacientes se les realizará ecocardiograma transtorácico todos los estudios se les realizará Strain longitudinal, para la optimización de las tomas se obtendrán las secuencias de 4C,2C y 3C con la misma profundidad y frame rate para la estandarización, así mismo se obtendrá el protocolo completo habitual, todos los estudios serán analizados e interpretados por 2 ecocardiografistas en el post-procesado, con finalidad de disminuir y homogeneizar los resultados. En cuanto a las variables medidas intencionalmente se buscarán "red flags" descritos en el nuevo Statement de la ASE 2023 (**ver Figura 18, 19,20**)²⁰.
- A todos los pacientes se les realizara electrocardiograma, prestando especial atencion en la busqueda de signos electrocardiograficos de amiloidosis, estos incluyen: Bajo voltaje, discordancia electrica de hipertrofia ecocardiografica y electrica, patron de pseudoinfarto, alteraciones en la conduccion como BAV de alto grado, enfermedad del nodo sinusal.
- Con fin de maximizar el rendimiento diagnostico el tamizaje completo solo se realizara aquellos pacientes que tengan hallazgos sugestivos de afectación cardiaca por ecocardiograma o cuenten con alguna manifestacion cardiaca o extracardiaca de amiloidosis se les realizará el resto de estudios los cuales incluyen: 1) gammagrafía Tc-99 PYP y 2) biopsia de tejido graso. Mientras que solo aquellos que resulten positivo para amiloidosis se les realizara la prueba genetica para el gen ATTR.
- La gammagrafía con Tc99-PYP sera realizada en medicina nuclear con protocolo para amiloidosis. Se le administrará una inyección intravenosa de 500-

600 MBq de Tc-99m-PYP. Las imágenes se adquirirán una hora después de la inyección, como lo recomienda la Sociedad Americana de Medicina Nuclear. Para la evaluación de las imágenes planares, se utilizará la clasificación semicuantitativa de Perugini, considerando los grados II y III como resultados positivos.

- Se realizará biopsia extracardiaca de tipo sacabocados con un tomo de biopsia de tipo perforadora dermmica de 8 mm, usando anestesia local, para posteriormente aplicar un punto con sutura 4-0 nylon solo en caso de ser necesario. Se colocara la muestra en una pomadera con formol y esta sera entregada por el equipo en anatomo-patología para su estudio. **(ver figura 17.)**

19

- Todos los pacientes que se diagnostiquen con amiloidosis ATTRw despues del tamisaje inicial, se someterán a pruebas genéticas para clasificar la enfermedad. A los pacientes con enfermedades hereditarias se les ofrecerá asesoramiento genético.
- Todos los pacientes que se diagnostiquen con amiloidosis de tipo AL o que tengan agun pico monoclonal se les otorgara una hoja de referencia para hematología, en caso de contar con afeccion conjunta del corazon se ofrecera seguimiento por parte de cardiología

Técnica de recolección de datos.

Se utilizarán instrumentos de medición, validez, confianza, codificación y archivo de datos.

Se invitará cordialmente a través de llamada telefónica y correo electrónico a todos los pacientes que hayan sido operados en el departamento de cirugía plástica de nuestra institución, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"; a los pacientes que acepten la invitación se les pasará a la fase de reclutamiento.

Una vez reclutado el participante que cumpla todos los criterios de inclusión y posterior al consentimiento del mismo se planearon 3 visitas (Fases) específicas en un lapso no mayor a 3 semanas entre ambas.

Fase I (consulta Inicial): Se realizará una Historia clínica completa, así como una exploración física completa prestando atención a signos de amiloidosis así como datos de involucro nervioso, durante esta cita, se realizará un ecocardiograma con protocolo completo habitual y Strain longitudinal del VI y se tomará un ECG.

A partir de este momento y con finalidad de maximizar el rendimiento diagnóstico solo se pasaran a Fase II para realizarles el tamizaje completo de amiloidosis cardiaca, aquellos pacientes con antecedente de síndrome del túnel del carpo que además presenten alguna manifestaciones cardiaca o extra cardiacas de amiloidosis, las cuales se detecten por medio de : 1) Hallazgos clínicos sugestivos por historia clínica y exploración física, 2) Hallazgos electrocardiográficos sugestivos 3) hallazgos ecocardiográficos sugestivos (*red flags o banderillas rojas*)

serán pacientes elegibles a los cuales se les solicitara la firma para el consentimiento informado para la toma de biopsia y gammagrafía Tc-99 PYP.

A continuación se describen los datos que se tomaron como sugestivo (positivos) de amiloidosis.

- 1) hallazgos en historia clínica y exploración física: para la búsqueda posterior de amiloidosis se tomaron como positivos los siguientes hallazgos: Antecedente familiar de amiloidosis, cuadro clínico de falla cardíaca, estenosis aortica, normo tensión en pacientes previamente hipertensos, disautonomía, neuropatía periférica sensorial (no asociada a diabetes), moretones en piel atraumáticos, ruptura del tendón del bíceps.
- 2) hallazgos electrocardiográficos sugestivos de amiloidosis: se buscaron intencionadamente el patrón de pseudoinfarto, Voltaje bajo en derivación de miembros definido como: voltaje promedio máximo de DI, DII, DII, AVL, AVR y AVF menor a 5mmV, QRS score (la suma de la amplitud máxima de onda Q, R, S), el QRS score / LVWT ratio (La ratio del QRS score dividido entre el grosor parietal la cual se presenta como el promedio del septum IV y la pared posterior en diástole) **Fig. 21.**
- 3) Para los hallazgos ecocardiográficos se tomaron como positivos hallazgos inespecíficos de amiloidosis como; derrame pericárdicos, engrosamiento valvular mayor a 5mm, GLS strain disminuido (< -15), Hipertrofia de ventrículo izquierdo definido por una masa indexada mayor a 115gr/m² en hombres o >95gr/m² en mujeres, así como remodelado excéntrico con un grosor parietal relativo (GPR/RTWT) < 0.24 para excéntrico o >0.42 para

concéntrico. Para parámetros más específicos y sensibles de la enfermedad se tomaron en cuenta los siguientes cálculos: relación FEVI/Strain (Estimada con la división FEVI/GLS pico promedio) siendo positivo >4.2 , RRSR ratio (obtenido a partir de la división del promedio GLS apical / GLS promedio de los segmentos basales + segmentos medios) positivos los valores >1.0 , así como la la relación SAB ratio (Septal- Apical to base ratio: GLS septal apical / GLS segmento basal +GLS segmento medio), tomando como positivo valores >2.1 .

Solo aquellos pacientes candidatos a continuar con el tamizaje de amiloidosis, se realizará la toma de biopsia de tejido graso, la muestra sera entregada al departamento de anatomia patologia.

Así mismo se otorgara una solicitud para programar la cita para la realización de gammagrafía.

Fase II (2da consulta): Aquellos pacientes en los que se continuo el tamizaje y se les tomo la biopsia y se les otorgo solicitud para gamagrafia Tc-99 PYP en caso de obtener todas las pruebas negativas al tamizaje se les informara via telefonica y se les agradecera por su participacion. En caso de ser positivas se les realizara una e ra cita para informar los resultados asi como pactar conducta a seguir, en caso de recabar resultados positivos (solo en caso de contar con los resultados) de únicamente las cadenas ligeras de manera aislada se otorgara referencia a hematología. Se tomaron como positivos Tc-99 PYP grado II o III de perugini, un

resultado positivo aislado en biopsia de tejido graso con birrefringencia positiva con tinción de tipo rojo Congo o bien un resultado positivo para un pico en las cadenas ligera.

Cualquiera de los casos anteriores se les agendará una 3era visita y se pasaba a Fase III.

Fase III (3era consulta): En esta visita solo se reservaba para aquellos casos positivos al tamizaje es decir participantes que presenten pruebas concluyentes o muy sugestivas para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca, con finalidad de realizar secuenciación genética y diagnóstico etiológico y caracterización de amiloidosis.

En esta 3er cita se realizaban secuenciación y se recibían resultado del panel genético, se dará una referencia a consejería genética en caso de tratarse de una forma hereditaria de ATTRm. En caso de tratarse de una amiloidosis AL se otorgará una hoja de referencia a hematología. En cualquier escenario se explicará a profundidad con el paciente sobre su enfermedad y se orientará la conducta más apropiada de cada caso de manera individual. Todos los pacientes que presentan afección cardiaca se realizará una estratificación y se planearán consultas de seguimiento para plantear opciones terapéuticas y seguimiento activo.

Para la formación de Base de datos se utilizará una hoja de excel para registrar todos los participantes y sus diferentes variables de interés a estudiar.

Variables

VARIABLE	UNIDAD	TIPO	DEFINICIÓN
Nombre	Siglas	Nominal	Nombre del paciente incluido
Registro	#####	Nominal	Número de registro del paciente
Edad	Años	Continua	Edad del paciente
Peso	Kg	Continua	Peso del paciente
Talla	Cm	Continua	Talla del paciente
IMC	Kg/m ²	Continua	IMC del paciente
Superficie Corporal (SC)	M ²	Continua	SC del paciente
Género	Hombre/ Mujer	Nominal	Género del paciente
Diabetes Mellitus	Si/No	Nominal	El paciente ya ha sido diagnosticado con diabetes mellitus

Hipertensión Arterial	mmHg	Continua	>120/80 mmHg en la toma de la presión arterial
Tabaquismo	Paquete-años	Continua	Cantidad de paquetes de cigarrillos que toma el paciente por año
Dislipidemia	Si/No	Nominal	Se detectaron niveles de colesterol >200 mg/dl, nivel de TAG > 150mg/dl o niveles de C-HDL < 40 mg/dl
Vacunación COVID	Si/No	Nominal	Antecedente de vacunación de COVID
Síndrome del túnel carpiano (STC) unilateral o bilateral	Unilateral/Bilateral	Nominal	Antecedente de STC en el paciente
Cardiopatía isquémica	Si/No	Nominal	Antecedentes de enfermedad isquémica en el miocardio
SIVd		Continua	
LV Wall thickness	mm	Continua	Grosor de la pared ventricular izquierda

Insuficiencia cardiaca congestiva	Si/No	Normina	Presencia de insuficiencia cardiaca congestiva
Estenosis aórtica	Si/No	Nominal	Presencia de estenosis aórtica en el paciente
Disfunción autonómica	Si/No	Nominal	Presencia de síntomas de disfunción autonómica en el paciente

Neuropatía periférica	Si/No	Nominal	Presencia de síntomas de neuropatía periférica en el paciente como disestesias o parestesias.
Proteinuria	Mg/24h	Continua	Proteinuria > 300 mg/24 h
Moretones en piel	Si/No	Nominal	Presencia de manchas purpúreas en el paciente
Ruptura de ligamento de bíceps		Continua	Presencia de ruptura de ligamento en el paciente
Voltajes bajos			
Historia familiar	Si/No	Nominal	Presencia de Amiloidosis Cardíaca en familiares de primer grado.
Hemoglobina	Mg/dL	Continua	Niveles de hemoglobina en sangre
WBC	/ μ L	Continua	Leucocitos absolutos de la primer BH
Neutrófilos	/ μ L	Continua	Neutrófilos absolutos de la primer BH
Linfocitos	/ μ L	Continua	Linfocitos absolutos de la primer BH

Plaquetas	/ μ L	Continua	Plaquetas absolutos de la primer BH
Creatinina	Mg/dl	Continua	Creatinina sérica
Proteínas en 24h	Mg/dl	Continua	Medición del contenido de proteínas en una muestra de orina de 24 horas
E septal	Cm/s	Continua	Velocidad del flujo sanguíneo transmitral temprano, en la región del septo ventricular.
E lateral	Cm/s	Continua	Velocidad del flujo sanguíneo transmitral temprano, en la región lateral del ventrículo izquierdo.
E/A index	E:A	continua	Relación que se calcula utilizando las mediciones de la velocidad del flujo sanguíneo transmitral temprano (E) y la velocidad del flujo sanguíneo transmitral tardío (A)

Vol AI indexada	ml/m ²	Continua	Índice que se realiza dividiendo el valor del volumen de la onda A por la superficie corporal del paciente.
E/E prom	relación E/E' promedio	Continua	índice de estimación de la presión de llenado del ventrículo izquierdo.
FEVI	%	Continua	Fracción de Eyección del Volumen del Ventrículo Izquierdo
Disfunción diastólica		Continua	Disfunción diastólica de grado II o peor con relación E/A alta (>1,5) y tiempo de desaceleración E reducido (<150 msec)
engrosamiento valvular (>50mm)	mm	Continua	Engrosamiento valvular mayor a 50mm
AV vel	cm/s	Continua	Velocidad máxima alcanzada por este flujo sanguíneo en la válvula aórtica
RV wall thickness	mm	continua	Grosor de la pared del ventrículo derecho
GLS	%	continua	Global Longitudinal Strain

FEVI/STRAIN RATIO	FEVI/STRAIN ratio	numérica	Relación que se calcula utilizando la Fracción de Eyección del Volumen del Ventrículo Izquierdo (FEVI) y la Deformación Longitudinal Global (strain) del ventrículo izquierdo.
RRSR	ms	continua	Root-Mean-Square of the Successive RR Interval Differences
Apical sparing	si/no	Nominal	Presencia de apical sparing en la ecocardiografía
Hiperrefringencia miocárdica	si/no	Nominal	Birrefringencia en el uso de luz polarizada en la muestra teñido con tinción de rojo congo
Derrame pericárdico	mL	Continua	Derrame pericárdico visto en la ecocardiografía
Colesterol	mg/dl	Continua	Niveles de colesterol en sangre
C-HDL	mg/dl	Continua	Niveles de C-HDL en sangre
LDL	mg/dl	Continua	Niveles de LDL en sangre

9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para el análisis se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics para Windows 11, Versión 30.0.0 Armonk, NY: IBM Corp.

Para el análisis de variables continuas de parámetros ecocardiográficos y electrocardiográficos, así como el análisis de pruebas cruzadas se creó un grupo control con una n=14 sujetos sin STC, libres de sospecha clínica y por laboratorio y gabinete de amiloidosis.

Para la descripción del análisis de las características de base para variables categóricas dicotómicas se reportaron en frecuencias y porcentajes. Mientras que para variables numéricas, continuas y medidas de dispersión se expresaron en medidas de tendencia central como: medias, promedio, mediana, desviación estándar o rango Inter cuartil.

Para el análisis comparativo entre los dos grupos (basal o de interés y grupo control) se utilizaron pruebas de estadística comparativa de variables electrocardiográficas y ecocardiográficas utilizando prueba t- student.

Mientras que para el análisis estadístico inferencial de correlación se usaron pruebas cruzadas para Odds ratio y análisis correlacional de Pearson.

Se realizaron graficas de Forrest plot para las pruebas cruzadas de Odds ratio tomando como asociación positiva para asociación aquellas que cruzaron la línea >1.0 hacia la derecha, con un IC >95%. Mientras que para las graficas de

correlación se usó la tabla de correlación de Pearson. También se usaron graficas comparativas de medianas para variables ecocardiográficas y electrocardiográficas para ejemplificar tendencias no significativas tipo de caja y bigote (box-plot).

10. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este estudio consta de 1 consentimiento informados . A continuación enlisto el siguiente:

1. Consentimiento para el ingreso al protocolo: en el cual se especificara su participacion voluntaria asi como autorizacion para la toma de biopsia y gamagrafia con Tc-99 pirofosfato .

11. CONFIDENCIALIDAD

La información de todos los considerados candidatos a sujetos de estudio será registrada en una base de datos, la cual contendrá información de su expediente clínico, incluyendo datos personales (como su nombre, edad, sexo, domicilio y número telefónico) así como datos de su evolución clínica. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. También se hará uso de estudios de imagen que fueron realizados al paciente con fines diagnósticos. El nombre del sujeto no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

El sujeto tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La

solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar el expediente clínico.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones. La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador.

12. FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Para la realización de este estudio de investigación se cuenta con la absolución de los gastos por parte del departamento de cardiología para la realización del electrocardiograma y ecocardiograma para todos los pacientes, aquellos pacientes elegibles para continuar con el tamizaje el gamagrama con tc-99 PYP la cual sera realizadas en medicina nuclear respectivamente pero los gastos seran cubiertos por cardiología por acuerdo interno entre dichos departamentos.

Para el porcesamiento del tejido de biopsia y su reporte se realizara en el departamento de anatomopatología en colaboración con cardiología.

Para la realización de la secuenciación del gen -ATTRm se realizará por parte de genética y en colaboración con el departamento de cardiología.

El presente estudio es factible, debido a que el Hospital cuenta con una base de datos con pacientes suficientes para tomar el necesitado tamaño de muestra de pacientes a investigar, así como con el equipo, infraestructura y experiencia del grupo de investigadores técnicamente hacen factible el desarrollo del proyecto. Asimismo el número de pacientes requeridos es bajo y debido a que es un estudio transversal es realizable en pocos meses.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, buenas prácticas clínicas y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes Principios de la “Declaración de Helsinki” donde el investigador garantiza que 1) Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar 2) El protocolo será sometido a evaluación por el comité de ética e investigación, 3) El protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad, 4) Se guardará la confidencialidad de los participantes del estudio, 5) Se suspenderá si se comprueba que los riesgos superan los posibles beneficios, lo cual en este caso no aplica, 6) La publicación de los resultados de esta investigación preservará la exactitud de los resultados obtenidos. Agregado a lo anterior, se respetarán los principios contenidos en el Código de Nüremberg y el

Informe Belmont.

El presente protocolo de investigación será sometido al comité de ética e investigación de nuestra institución local para aprobación, el equipo de investigación se apegó a las sugerencias proporcionadas por el mismo.

14. Cronograma

Diagrama de Gantt

Actividades programadas	Tiempo de duración							
	Ago sto	Septie mbre	Octu bre	Novie mbre	Diciem bre	Ene ro	Febr ero	Mar zo
sometimiento de tesis								
Invitación a protocolo y reclutamiento								
1era Consulta								
Historia clinica								
Exploracion fisica								
Electrocardiograma								
Ecocardiograma								
2 da consulta (Tamizaje casos sospechosos)								
Biopsia de tejido graso abdominal								
Gamagrafía con Tc-99 Pirofosfato								
3 era consulta (solo casos positivos)								
Secuenciacion de Gen ATTR								
Orientacion terapeutica y referencia multidisciplinaria.								
Análisis de datos								
Cierre de carpeta								

15. Resultados

Del grupo de estudio 51 sujetos fueron candidatos para participar en el estudio, los cuales fueron extraídos de los registros de procedimientos quirúrgicos en los últimos 10 años en cirugía plástica, se les invito a participar vía telefónica y de los cuales 17 sujetos no atendieron el llamado, obteniendo una tasa de respuesta del 66.6 % con 34 sujetos, de estos ; 8 sujetos declinaron su participación en el estudio y 26 sujetos confirmaron su asistencia (76%), solo 14 sujetos (23.8%) asistieron a si cita de los cuales 12 fueron mujeres y 2 hombres, así mismo 12 sujetos (46.1%) no se presentaron a la consulta correspondiente, a pesar de haber confirmado su asistencia. **Ver Fig.22.**

Para el grupo control se realizo la historia clínica, electrocardiograma y ecocardiograma a 14 sujetos sanos, en los cuales se les descarto antecedente heredofamiliar, sospecha clínica de amiloidosis y parámetros paraclínicos sugestivos de amiloidosis.

De los 14 sujetos que aceptaron participar y se presentaron (12 mujeres y 2 hombres) solo 4 sujetos fueron elegibles para la Fase II. Respecto a los criterios de elección podemos sustentar lo siguiente (**Ver Fig. 23**):

- sujeto 1) iniciales R.G.B.A. masculino 48 años contaba con síndrome de túnel del carpiano bilateral y antecedente heredofamiliar positivo paterno para amiloidosis ATTRm, por lo que fue elegible para continuar, siendo positivo por gammagrafía (Grado III de perugini) realizándose diagnóstico de amiloidosis el cual se realizó la secuenciación genética detectándose una mutación en el gen p. *Val142Ile*.

- Sujeto 2) iniciales M.B.H-I- femenino de 53 años la cual cumplía con diagnóstico de síndrome del túnel bilateral y era portadora de un marcapasos bicameral por un bloqueo AV completo, la cual se realizó gammagrafía la cual resultó negativa con un grado 0 de perugini, misma que se descartó amiloidosis y no pasó a Fase III.
- Sujeto 3) iniciales A.M.A femenino de 48 años la cual contaba con antecedente de síndrome de túnel del carpo y cirugía de liberación en mano derecha, así como con antecedente de ruptura del tendón de bíceps y además de eso una relación QRS score/LVWT de 77 (positivo <95), la cual aún no se cuenta con resultado de gammagrafía y mismo está pendiente.
- Sujeto 4) iniciales G.H.M. el cual contaba con antecedente de síndrome del túnel carpiano bilateral con cirugía de liberación en ambas manos y además de relación QRS score/ LVWT disminuido de 47 e hipertrofia ventricular excéntrica por ecocardiograma, así como disfunción diastólica grado I y relación FEVI/Strain aumentado de 4.2 (punto de cohorte 4.2), los resultados de la gammagrafía aún se encuentran pendientes.

Respecto a las características de base de la población de estudio la edad promedio fue de 42 años +- 9años, siendo el 85.7% pacientes femeninos y solo el 14.3% masculinos. Como se grafica en la **Fig.24**.

Respecto a los antecedentes de enfermedades crónico degenerativas la hipertensión encabezaba la lista con una afección del 35.7%, seguido de la diabetes con un 28.6%. **Ver Tabla. 10.**

Respecto a la patología mayormente asociada a amiloidosis fue la neuropatía periférica presente en 2 pacientes, mientras que el túnel carpiano en su mayoría fue bilateral 78.5% con afección similar para mano izquierda y derecha. **Ver Fig. 25**

Respecto a la examinación dirigida al grupo de interés los hallazgos electrocardiográficos solo se presentó bajo voltaje en 1 paciente y un bloqueo AV completo en un paciente mientras que el resto de parámetros electrocardiográficos y ecocardiográficos se encontraban en rangos normales. **Ver Tabla 11.**

Para la respuesta del objetivo primario la prevalencia establecida en este grupo de estudio fue del 7.3%, siendo mayor a la previamente descrita en los registros más grandes.

Respecto a la comparación de parámetros ecocardiográficos y electrocardiográficos de la población de estudio y el grupo control, mediante una prueba t-student se determinó que existían características muy homogéneas en ambos grupos habiendo solo varianzas estadísticamente significativas en las siguientes: relaciones QRS score/LVWT mayores en el grupo control. Mayores grosores parietales en el grupo de estudio, así como E 'lateral y E' septales mayores en el grupo control, mientras se observaba una elevación en el incremento de presiones de llenado en el grupo de interés que a pesar de ser estadísticamente significativos aun no se encontraban en rangos patológicos, así como un tamaño auricular mayor en el grupo de estudio. **Ver Tabla 12.**

Respecto a las pruebas de asociación se realizó un test de pruebas cruzadas para Odds ratio siendo positiva la asociación de síndrome del túnel del carpo con un Odds ratio de 1.1 con un intervalo de confianza del 95%. Ver **Tabla 13**.

Siendo además el factor asociado a síndrome de túnel del carpo y amiloidosis más fuerte independientemente de la mano afectada, como se demuestra en este Forrest plot. Ver **fig.**

26

Se realizaron análisis exploratorios como pruebas de correlación de Pearson en donde se observaron varias asociaciones fuertemente positivas las cuales todas fueron esperadas ya que todas eran medidas subrogadas una de otra, por lo que la única asociación positiva real fue aquella observada con la masa indexada y el strain ya que ambas variables son independientes sin embargo hubo una asociación fuerte con una correlación de 0.75024104. Ver **Tabla 14**.

Respecto al análisis de tendencias se puede remarcar lo siguiente: las diferencias en el grupo de estudio y grupo control con significancia estadística se pueden apreciar las siguientes tendencias, el QRS score y QRS score/LVWT en el grupo de estudio fue mayor al grupo control, así mismo E 'lateral y E 'septal fueron mayores en grupo control mientras que el grupo de estudio mostro un aumento no patológico en sus presiones de llenado expresado por E 'lateral y septal más disminuidas con un E/E promedio mayor.

Respecto a las tendencias no significativas entre ambos grupos se puede remarcar lo siguiente: Tanto el grosor parietal como la masa indexada fue mayor al grupo de estudio,

así mismo a pesar de no encontrarse en valores patológicos se observaron mayores volúmenes auriculares en el grupo de estudio.

16. Discusión

La prevalencia es un poco mayor a la reportada 7.1 versus 4.6% la cual fue reportada en la serie de mayor tamaño del grupo danés reportado por Fosbol y cols. quizá, esto se debe al tamaño de la muestra reducida el cual en nuestra población al ser un pool de pacientes Unicentro por lo cual no se puede transpolar a nuestra población nacional.

En nuestro estudio mediante el análisis cruzado para Odds ratio pudimos demostrar que existe una correlación de STC y amiloidosis con OR 1.1 con y un IC 95%. Esto agrega información a conocimiento previo ya que solo se había descrito previamente el Hazard ratio del 12.2% con IC 95%, el cual a pesar de ser información de mayor peso nos orienta a que quizá esa misma asociación y riesgo existe en nuestra población ya que dentro las variables asociadas esta fue la medida de correlación más fuerte.

Si bien en el análisis inferencial las tendencias no son siempre estadísticamente significativas pareciera haber un patrón el cual tiene valores más acercados a la normalidad el grupo de controles del QRS score y QRS/LVWT el cual es como valor de corte de > 95, así mismo llama la atención que en el grupo control se observa como un menor incremento en las presiones de llenado el cual se demuestra con E'Lat y E'septal mayores y E/E promedios más disminuidas que a pesar que ambos grupos se encuentran dentro de parámetros normales, existe una marcada tendencia hacia la mayor normalidad en el grupo

control, quizá esto se deba a que el grupo control carecía de enfermedades crónicas degenerativas como la hipertensión y diabetes los cuales ya está demostrado que causan cambios hipertróficos y disminución en el compliance del miocardio así como la edad la cual fue un promedio 10 años menor en el grupo control, Se desconoce si estas diferencias en las tendencias se deba exclusivamente a la edad considerablemente más joven o bien a características fisiopatológicas intrínsecas de la población en estudio ya sea asociadas a comorbilidades presentes o a procesos poco esclarecidos que guarden relación a cambios tempranos de amiloidosis, falla cardíaca y síndrome de túnel del carpo.

Respecto al análisis exploratorio como la correlación positiva entre masa indexada y strain podemos asumir que una mayor masa se traduce en una mejor efectividad miocárdica siempre y cuando el corazón no se encuentre enfermo y bajo límites que se encuentre en la normalidad, esto lo podemos explicar como un corazón adaptado a cambios propios del envejecimiento.

17.Conclusión.

En este estudio determinamos que es factible sin embargo muy difícil la realización de un estudio como este ya que requiere de un gran esfuerzo entre departamentos, así como comunicación entre los mismos.

El proceso de autorización para estudios los cuales dependen de la colaboración de varios departamentos es un proceso difícil y tortuoso, pero si se lleva con tiempo puede llevarse a cabo.

Los datos sugieren que existen diferencias estructurales y funcionales entre pacientes con STC y controles que podrían estar relacionadas con la presencia de amiloidosis. Sin embargo, para establecer una relación directa:

- Sería necesario confirmar si las variables analizadas (e.g., LVWT, STRAIN) están asociadas específicamente a depósitos amiloides en pacientes con STC.
- Complementar con análisis adicionales como regresión logística o modelos de predicción para evaluar la probabilidad de amiloidosis en función de estas variables.
- Incrementar el tamaño de muestra

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Bustamante JG ZS. Amyloidosis. StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470285/>.
2. Senecal JB, Abou-Akl R, Allevato P, et al. Amyloidosis: a case series and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2023;17(1):184. doi:10.1186/s13256-023-03886-1
3. Kyle RA. Historical Review, Amyloidosis a Convuluted Story. *Br J Haematol.* 2001;114:529-538. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.02999
4. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(1):79-89. doi:10.1001/jama.2020.5493
5. GERTZ MA, KYLE RA. Primary Systemic Amyloidosis—a Diagnostic Primer. *Mayo Clin Proc.* 1989;64(12):1505-1519. doi:10.1016/S0025-6196(12)65706-1
6. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: A position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021;42(16):1554-1568. doi:10.1093/eurheartj/ehab072
7. Thomas VE, Smith J, Benson MD, Dasgupta NR. Amyloidosis: Diagnosis and new therapies for a misunderstood and misdiagnosed disease. *Neurodegener Dis Manag.* 2019;9(6):289-299. doi:10.2217/nmt-2019-0020
8. Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: A common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid.* 2016;23(1):58-63. doi:10.3109/13506129.2015.1135792
9. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid.* 2012;19(4):167-170. doi:10.3109/13506129.2012.734345
10. González-Duarte A, Cárdenas-Soto K, Bañuelos CE, et al. Amyloidosis due to TTR mutations in Mexico with 4 distincts genotypes in the index cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):1-7. doi:10.1186/s13023-018-0801-y
11. Esther Gonzalez-Lopez AL-S y PG-P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev la Soc Española Cardiol.* 2017;70(Rev Esp Cardiol. 2017;70(11):991–1004):991-1004. doi:doi.org/10.1016/j.recesp.2017.05.018
12. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of

cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076-1084. doi:10.1016/j.jacc.2005.05.073

13. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, Guthrie S, Merlini G. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther*. 2015;32(10):920-928. doi:10.1007/s12325-015-0250-0
14. Van-Khue Ton, MD, PHD, Sonika Patel, MD, Stephen S. Gottlieb M, VOL. 74, NO. 1 2019. Carpal Tunnel Syndrome and Future Amyloidosis Time to Heed the Warning Sign. *J Am Coll Cardiol*. 2019;VOL. 74(NO. 1):23-25. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.055
15. Podar K. Clinical Medicine Insights : Therapeutics. *Clin Med Insights Ther*. 2014;8:15-23. doi:10.4137/CMC.S15719.RECEIVED
16. Fosbøl EL, Rørth R, Leicht BP, et al. Association of Carpal Tunnel Syndrome With Amyloidosis, Heart Failure, and Adverse Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):15-23. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.054
17. Bishop E, Brown EE, Fajardo J, Barouch LA, Judge DP, Halushka MK. Seven factors predict a delayed diagnosis of cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2018;25(3):174-179. doi:10.1080/13506129.2018.1498782
18. Westin O, Fosbøl EL, Maurer MS, et al. Screening for Cardiac Amyloidosis 5 to 15 Years After Surgery for Bilateral Carpal Tunnel Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(10):967-977. doi:10.1016/j.jacc.2022.06.026
19. Paulsson Rokke H, Sadat Gousheh N, Westermarck P, et al. Abdominal fat pad biopsies exhibit good diagnostic accuracy in patients with suspected transthyretin amyloidosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):1-10. doi:10.1186/s13023-020-01565-8
20. Cuddy SAM, Chetrit M, Jankowski M, et al. Practical Points for Echocardiography in Cardiac Amyloidosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2022;35(9):A31-A40. doi:10.1016/j.echo.2022.06.006

14. ANEXOS

Figura 1. Biopsia de tejido cardiaco. ⁷

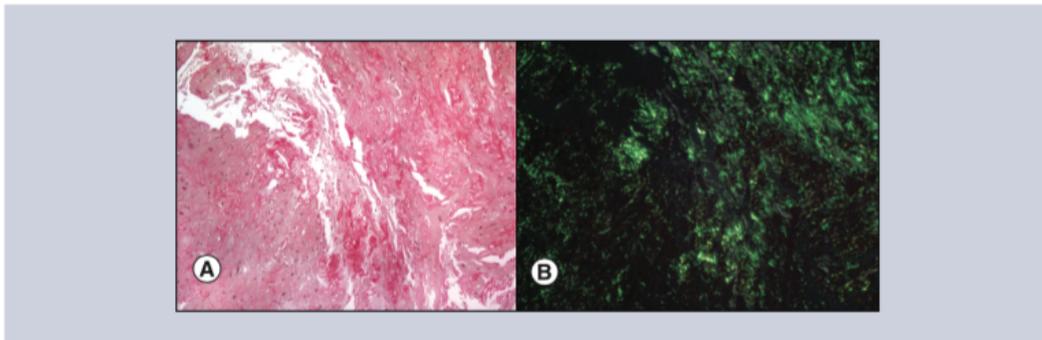


Figure 1. Cardiac biopsy. (A) Cardiac biopsy stained with Congo red. **(B)** Cardiac biopsy stained with Congo red. Viewed with polarized light to reveal green birefringence, which is characteristic of amyloid.

Figura 2.

Se observa una biopsia de cojinete de tejido graso (biopsia extracardiaca) de una femenina de 48 años realizada en nuestro centro "Dr. Jose Eleuterio Gonzalez", la cual contaba con antecedente de síndrome del túnel del carpo bilateral hace 8 y 4 años respectivamente, la cual cursaba con un cuadro de insuficiencia cardiaca.

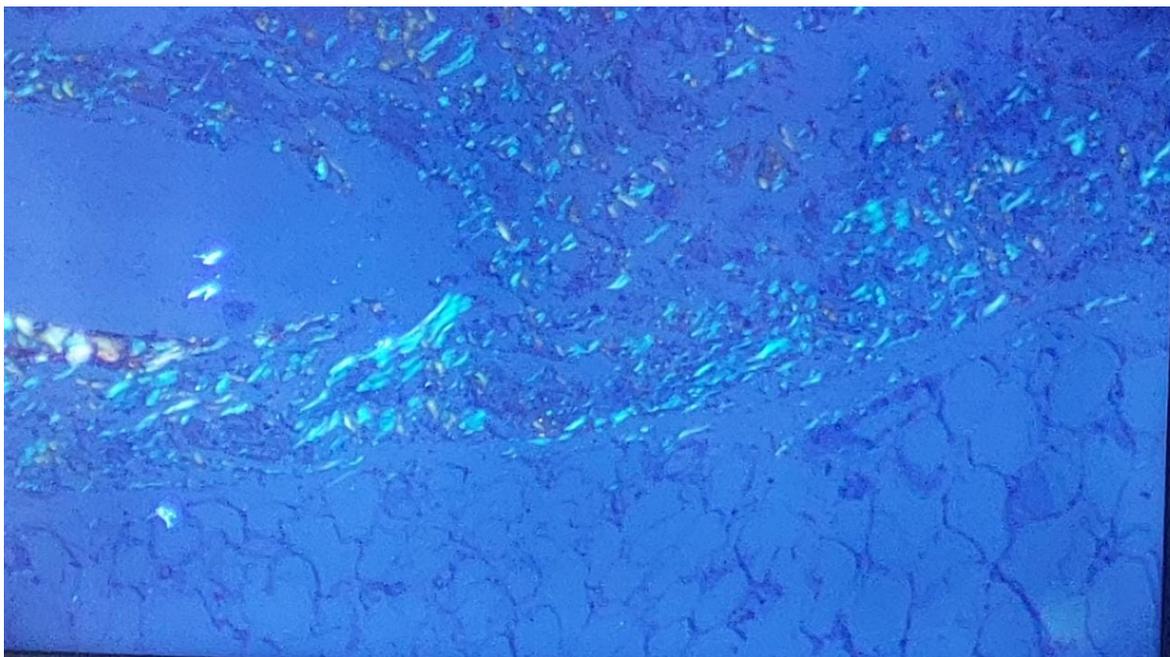


Figura 3.⁷
 Características clínicas de amiloidosis AL

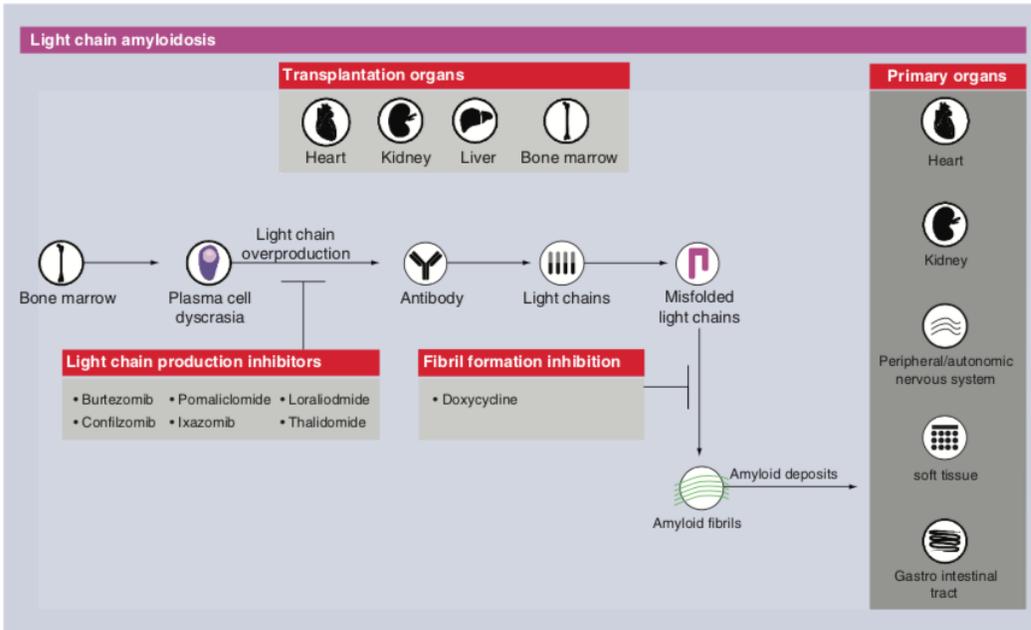


Figure 3. Formation and treatment modalities of light chain amyloidosis.

Figura 4.⁷
 Características clínicas de amiloidosis por transtirretina.

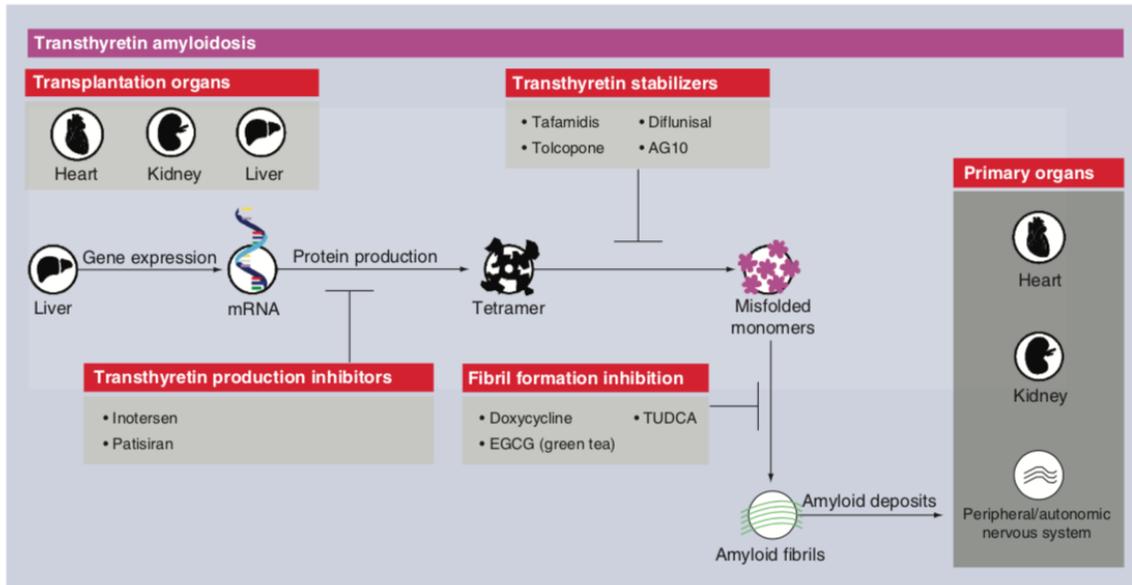


Figure 4. Formation and treatment modalities of transthyretin amyloidosis.

Tabla 1. Nomenclatura propuesta por la sociedad internacional de amiloidosis (ISA) en el 2012. Tomado de Sipie Et al. (2012).

Table I. Amyloid fibril proteins and their precursors in human.

Fibril protein	Precursor protein	Systemic and/or localized	Acquired or hereditary	Target organs
AL	Immunoglobulin light chain	S,L	A	All organs except CNS
AH	Immunoglobulin heavy chain	S, L	A	All organs except CNS
A β 2M	β 2-microglobulin, wild type	L	A	Musculoskeletal system
	β 2-microglobulin, variant	S	H	ANS
ATTR	Transthyretin, wild type	S, L	A	Heart mainly in males, Tenosynovium
	Transthyretin, variants	S	H	PNS, ANS, heart, eye, leptomen.
AA	(Apo) serum amyloid A	S	A	All organs except CNS
AApoAI	Apolipoprotein A I, variants	S	H	Heart, liver, kidney, PNS, testis, larynx (C terminal variants), skin (C terminal variants)
AApoAII	Apolipoprotein A II, variants	S	H	Kidney
AApoAIV	Apolipoprotein A IV, wild type	S	A	Kidney medulla and systemic
AGel	Gelsolin, variants	S	H	PNS, cornea
ALys	Lysozyme, variants	S	H	Kidney
ALect2	Leukocyte chemotactic factor-2	S	A	Kidney, primarily
AFib	Fibrinogen α , variants	S	H	Kidney, primarily
ACys	Cystatin C, variants	S	H	PNS, skin
ABri	ABriPP, variants	S	H	CNS
ADan ^a	ADanPP, variants	L	H	CNS
A β	A β protein precursor, wild type	L	A	CNS
	A β protein precursor, variant	L	H	CNS
APrP	Prion protein, wild type	L	A	CJD, fatal insomnia
	Prion protein variants	L	H	CJD, GSS syndrome, Fatal insomnia
ACal	(Pro)calcitonin	L	A	C-cell thyroid tumors
AIAPP	Islet amyloid polypeptide ^b	L	A	Islets of langerhans, insulinomas
AANF	Atrial natriuretic factor	L	A	Cardiac atria
APro	Prolactin	L	A	Pituitary prolactinomas, aging pituitary
AIns	Insulin	L	A	Iatrogenic, local injection
ASPC	Lung surfactant protein	L	A	Lung
AGal7	Galectin 7	L	A	Skin
ACor	Corneodesmin	L	A	Cornified epithelia, hair follicles
AMed	Lactadherin	L	A	Senile aortic, media
AKer	Kerato-epithelin	L	A	Cornea, hereditary
ALac	Lactoferrin	L	A	Cornea
AOaap	Odontogenic ameloblast-associated protein	L	A	Odontogenic tumors
ASem1	Semenogelin 1	L	A	Vesicula seminalis

Proteins are listed, when possible, according to relationship. Thus, apolipoproteins are grouped together, as are polypeptide hormones.

^aADan is the product of the same gene as ABri^b, also called amylin.

Tabla 2. Inclusiones intracelulares proteicas conocidas que causan enfermedades en humanos.

Table III. Intracellular inclusions with known biochemical composition, with or without amyloid properties.

Inclusion name	Site	Protein nature	Examples of associated disease
Lewy bodies	Neurons, intracytoplasmic	α -synuclein*	Parkinson's disease
Huntington bodies	Neurons, intranuclear	PolyQ expanded, huntingtin	Huntington's disease
Hirano bodies	Neurons	Actin	Neurodegenerative disorders
Collins bodies	Neurons	Neuroserpin	Forms of familial presenile dementia
Not specified	Neurons, many different cells	Ferritin	Form of familial neurodegenerative disorder
Neurofibrillary tangles	Neurons, intracytoplasmic	tau	Alzheimer disease, fronto-temporal, dementia, aging, other cerebral conditions

*Simplified: additional components may exist.

Figura 5. Hallazgos altamente específicos pero poco sensibles.⁴

Figure 1. Physical Examination Findings Characteristic for Amyloid Disease

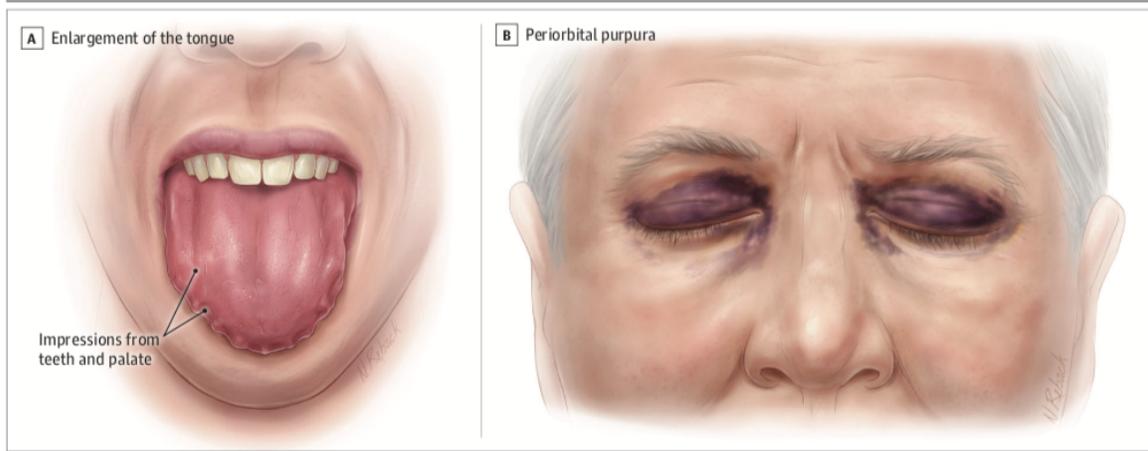


Figura 6. Manifestaciones cardíacas y extracardiacas para el diagnóstico de amiloidosis sistémica.

Figure 3. Diagnostic Algorithm for Systemic Amyloidosis

1 Patient presentation

Cardiac-specific signs of amyloidosis

- Diastolic heart failure
- Heart failure with preserved ejection fraction
- Infiltrative cardiomyopathy

Noncardiac signs of amyloidosis

- Nondiabetic proteinuria
- Nondiabetic neuropathy
- Hepatomegaly and diarrhea
- Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) neuropathy, atypical MGUS, or smoldering myeloma

Figura 7. Tamizaje sugerido por la ESC para diagnóstico de amiloidosis cardiaca. Iniciar abordaje si existe grosor de alguna de las paredes >12mm y una red flag.

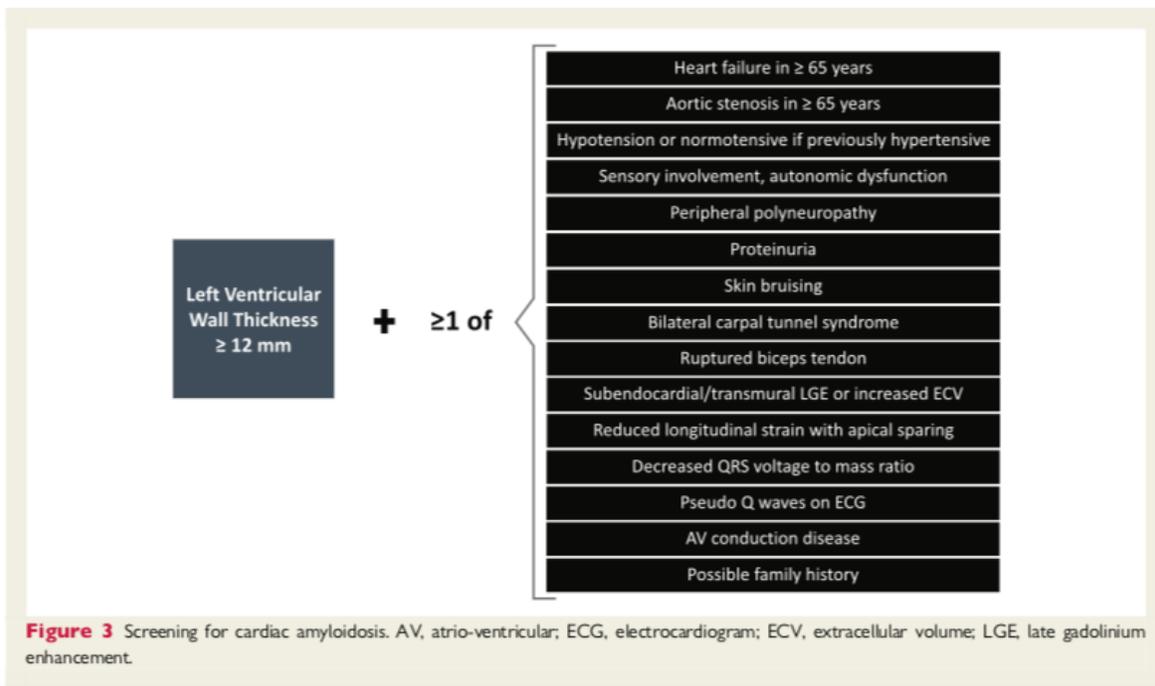


Figura 8. Tomado de la revista española de cardiología (E. González-López et al. / Rev Esp Cardiol. 2017;70(11):991–1004. Cortesía de la Dra. Clara Salas Antón. Se muestra ruptura del tendón del bíceps y su respectivo corte histológico con depósito amiloide en HyE .

994

E. González-López et al. / Rev Esp Cardiol. 2017;70(11):991–1004

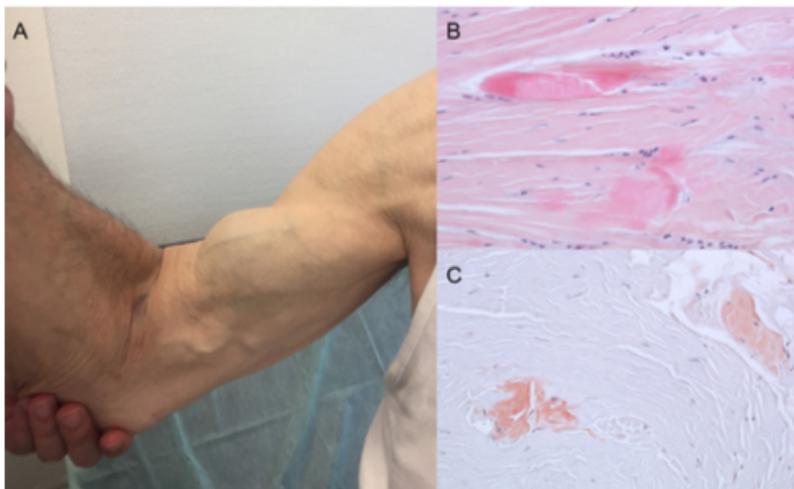


Figura 1. Signos y síntomas en amiloidosis por transtiretina. A: rotura traumática del tendón bíceps derecho («signo de Popeyes»). B y C: tinción con hematoxilina-eosina (B) y con rojo congo (C), ambas $\times 200$, de muestra de ligamento del carpo que muestra haces de colágeno denso con presencia de material acelular. Cortesía de la Dra. Clara Salas Antón.

Figura 9. Patrón de Pseudoinfarto (pseudo Ondas Q). Típicamente descrito como la presencia de ondas Q patológicas en derivaciones inferiores, en este ECG se observa un ritmo de fibrilación auricular en respuesta ventricular moderada.¹¹

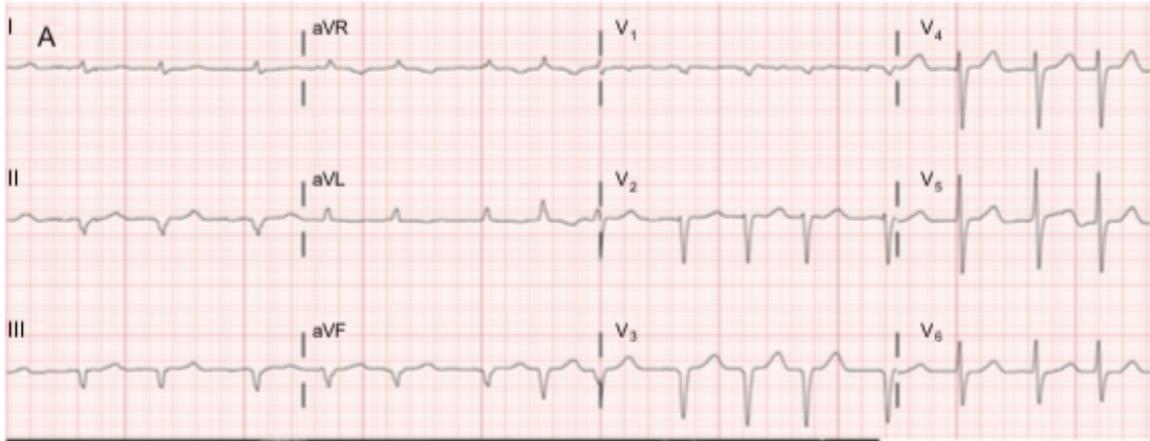


Figura 10. Cardioresonancia típica de amiloidosis.

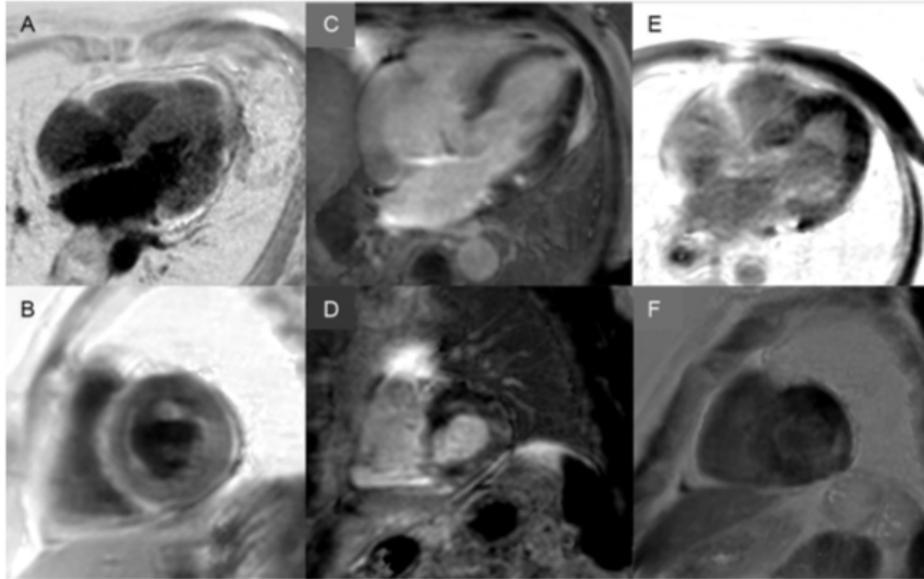


Figura 3. Diversidad de patrones de realce tardío por resonancia magnética cardiaca en amiloidosis por transtiretina. A y B: secuencias de realce tardío en plano de 4 cámaras y eje corto a nivel medial, respectivamente, de paciente con amiloidosis por transtiretina hereditaria (ATTRm) que muestran depósito patológico de gadolinio difuso transmural. C y D: secuencias de realce tardío en plano de 4 cámaras y eje corto a nivel basal, respectivamente, de paciente con ATTRm que muestran depósito patológico de gadolinio parcheado, con área focal inferoseptal inferior e inferolateral basal. E y F: secuencias de realce tardío en plano de 4 cámaras y eje corto a nivel apical, respectivamente, de paciente con ATTRm que muestran depósito patológico extenso transmural, respetando únicamente segmentos anterolaterales basal y medios. Cortesía del Dr. Jesús González Mirelis.

Tabla 3. Criterios diagnósticos ecocardiográficos y de CRM

Table 2 Echocardiographic and cardiac magnetic resonance criteria for non-invasive and invasive (with extracardiac biopsy-proven amyloidosis) diagnosis of cardiac amyloidosis

Echocardiography

Unexplained LV thickness (≥ 12 mm) plus 1 or 2:

1. Characteristic echocardiography findings (≥ 2 of a, b, and c have to be present):
 - a. Grade 2 or worse diastolic dysfunction
 - b. Reduced tissue Doppler s' , e' , and a' waves velocities (< 5 cm/s)
 - c. Decreased global longitudinal LV strain (absolute value $< -15\%$).
2. Multiparametric echocardiographic score ≥ 8 points:
 - a. Relative LV wall thickness ($IVS+PWT/LVEDD > 0.6$)
3 points
 - b. Doppler E wave/ e' wave velocities > 11
1 point
 - c. TAPSE ≤ 19 mm
2 points
 - d. LV global longitudinal strain absolute value $\leq -13\%$
1 point
 - e. Systolic longitudinal strain apex to base ratio > 2.9
3 points

CMR

Characteristic CMR findings (a and b have to be present):

- a. Diffuse subendocardial or transmural LGE
- b. Abnormal gadolinium kinetics^a
- c. ECV $\geq 0.40\%$ (strongly supportive, but not essential/diagnostic)

CMR, cardiac magnetic resonance; ECV, extracellular volume; IVS, interventricular septum; LGE, late gadolinium enhancement; LV, left ventricular; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; PWT, posterior wall thickness; TAPSE, tricuspid annular plane systolic excursion.

^aAbnormal gadolinium kinetics: myocardial ruffling preceding or coinciding with the blood pool.

Figura 11. Criterios diagnósticos recomendados por la ESC para realizar diagnóstico de amiloidosis cardiaca.⁶

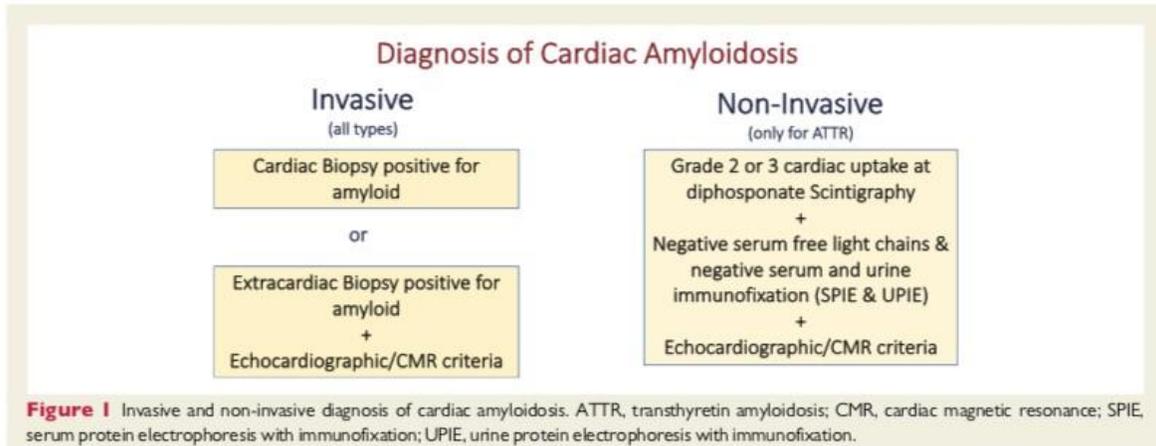


Figura 12. Clasificación de Perugini para la gammagrafía y sus distintos grados de captación en tejidos, tomado de la guía ESC 2021 para amiloidosis cardiaca.

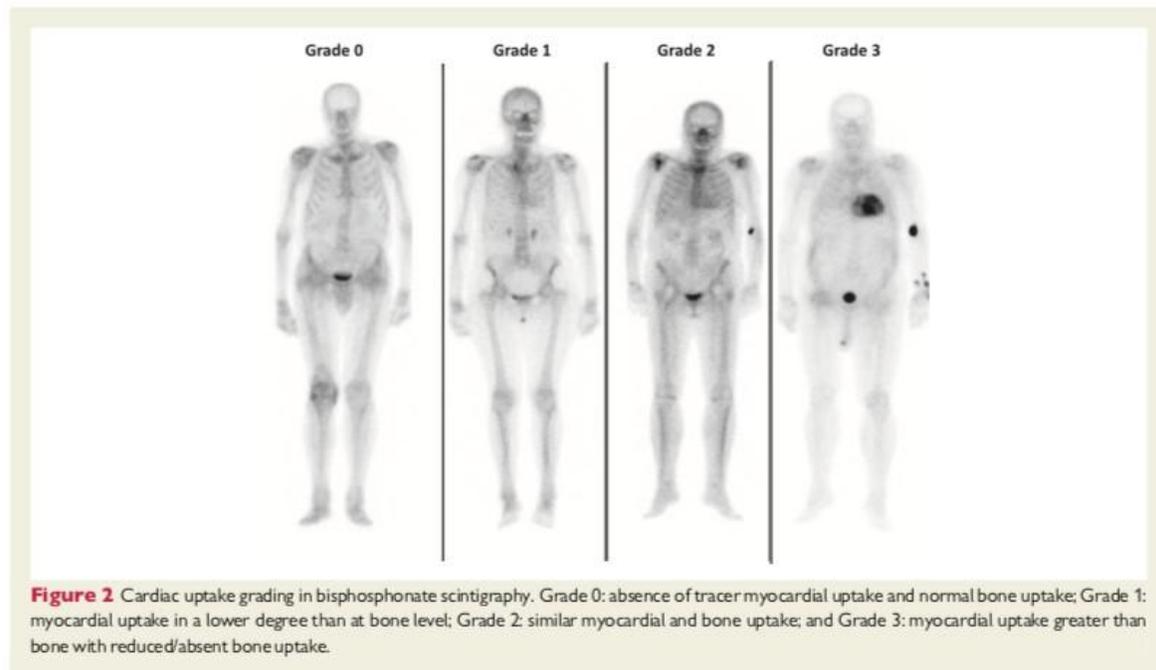


Figura 13. Esquema representativo de la clasificación de Perugini (2005).⁴

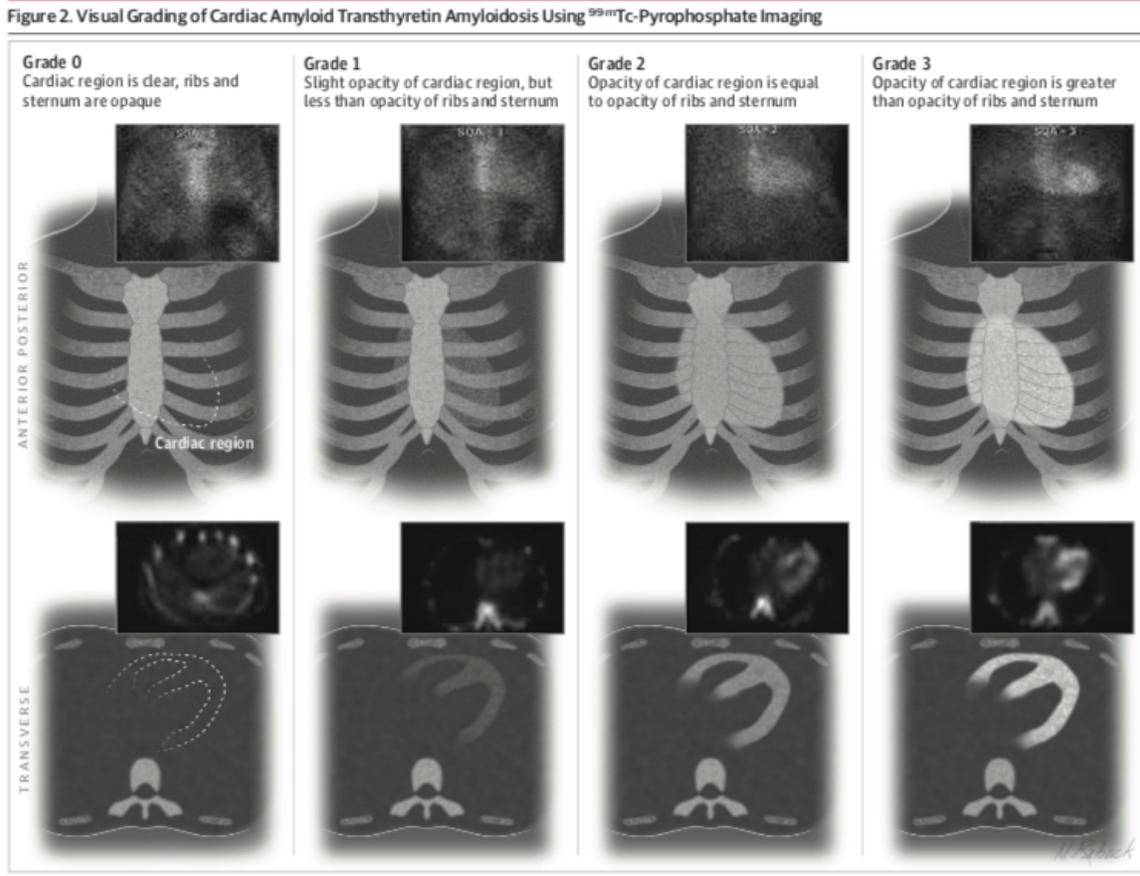


Figura 14. Aplicación de los algoritmo diagnóstico a seguir de acuerdo a escenarios clínicos frecuentes.

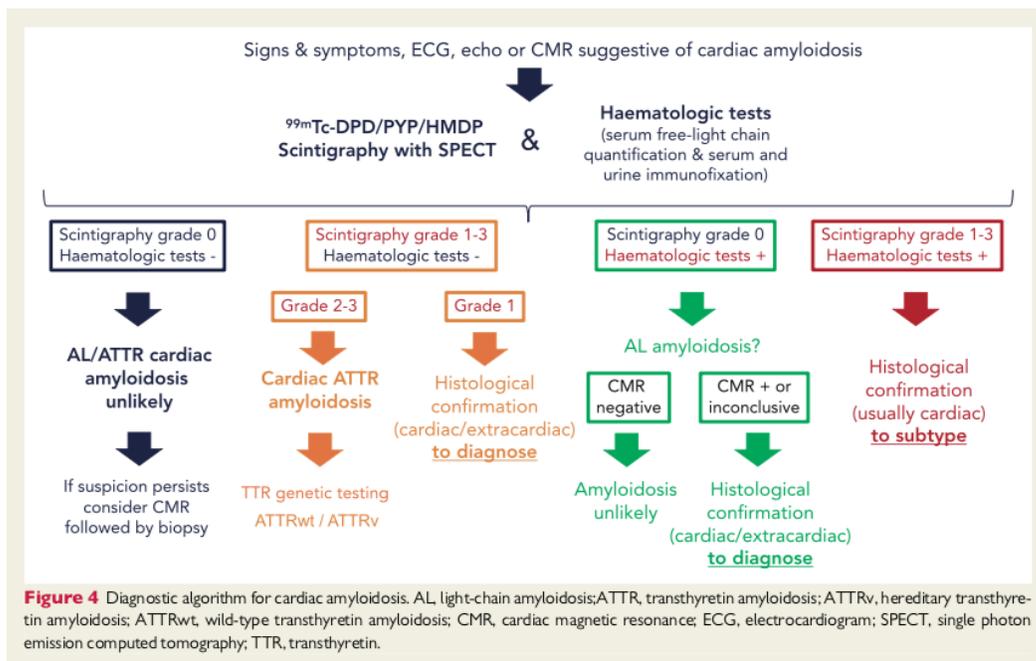


Tabla 4. Falsos positivos y Falsos negativos de Gammagrafía y conductas a seguir para descartar o confirmar diagnóstico.

Table 4 Possible false positives and false negatives of bisphosphonate scintigraphy for detecting transthyretin cardiac amyloidosis

	Situation	How to suspect and confirm?
False positive	AL amyloidosis	Abnormal SPIE, UPIE or serum free light ratio. Requires histologic confirmation.
	Hydroxychloroquine cardiac toxicity	Interrogation. Requires histologic confirmation.
	AApoAI and AApoAII amyloidosis	Concomitant kidney disease present. Genetic testing.
	ApoAIV amyloidosis	Concomitant kidney disease present. Requires histologic confirmation.
	Aβ2M amyloidosis	Long-term dialysis (>9 years). Requires histologic confirmation.
False negative	Blood pool	Cardiac dysfunction could be present. Use SPECT to detect uptake in myocardium. Delay acquisition.
	Rib fractures, valvular/annular calcifications	Use SPECT to detect uptake in myocardium.
	Recent myocardial infarction (<4 weeks)	Interrogation. Use SPECT to detect diffuse uptake in myocardium.
	Phe84Leu ATTRv, Ser97Tyr ATTRv	Concomitant neuropathy. Familial disease. Genetic testing.
	Very mild disease	Requires histologic confirmation.
	Delayed acquisition	Shorter acquisition time interval.
	Premature acquisition	Prolong acquisition time interval.

AApoAI, apolipoprotein AI amyloidosis; AApoAII, apolipoprotein AII amyloidosis; AApoAIV, apolipoprotein A-IV amyloidosis; Aβ2M, β2-microglobulin amyloidosis; AL, light-chain amyloidosis; ATTRv, hereditary transthyretin amyloidosis; SPECT, single photon emission computed tomography; SPIE, serum protein electrophoresis with immunofixation; UPIE, urine protein electrophoresis with immunofixation.

Tabla 5. Estratificación pronóstica y supervivencia.

Table 6 Prognostic staging scores in light-chain and transthyretin amyloidosis

Kumar et al. ¹⁵ (Mayo)		Lillenes et al. ¹⁶ (BU)		Grogan et al. ¹⁷ (Mayo)		Gillmore et al. ¹⁸ (NAC)		Cheng et al. ¹⁹ (Columbia)	
AL		AL		ATTRwt		ATTRv and ATTRwt		ATTRv and ATTRwt	
Staging parameters: FLC-diff ≥ 18 mg/dL Troponin T ≥ 0.025 ng/mL NT-proBNP ≥ 1800 pg/mL		Staging parameters: Troponin I > 0.1 ng/mL BNP > 81 pg/mL		Staging parameters: Troponin T > 0.05 ng/mL NT-proBNP > 3000 pg/mL		Staging parameters: eGFR < 45 mL/min/1.73 m ² NT-proBNP > 3000 pg/mL		Scoring parameters: Mayo or NAC score (0-2 points) Daily dose of furosemide or equivalent: 0 mg/kg (0 points), >0-0.5 mg/kg (1 point), >0.5-1 mg/kg (2 points), and > 1 mg/kg (3 points) NYHA class I-IV (1 to 4 points)	
Stage	5-year survival	Stage	Median survival	Stage	4-year survival/ median survival	Stage	Median survival	Score	Median survival
Stage I (0 parameters)	68%	Stage I (0 parameters)	Not reached	Stage I (0 parameters)	57% 66 months	Stage I (0 parameters)	69.2 months	Score 1-3	90.5 months
Stage II (1 parameter)	60%	Stage II (1 parameter)	112.8 months	Stage II (1 parameter)	42% 40 months	Stage II (1 parameter)	46.7 months	Score 4-6	38.5 months (Mayo) 36 months (NAC)
Stage III (2 parameters)	28%	Stage III (2 parameters)	51.6 months	Stage III (2 parameters)	18% 20 months	Stage III (2 parameters)	24.1 months	Score 7-9	20.3 months (Mayo) 19.8 months (NAC)
Stage IV (3 parameters)	14%	Stage IIIb (2 parameters and BNP > 700 pg/mL)	12 months						

AL, light-chain amyloidosis; ATTRv, hereditary transthyretin amyloidosis; ATTRwt, wild-type transthyretin amyloidosis; BU, Boston University School of Medicine; eGFR, estimated glomerular filtration rate calculated by the Modification of Diet in Renal Disease formula; FLC-diff, difference between involved and uninvolved free light chain; NAC, UK National Amyloidosis Centre; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association.

Figura 15. Mecanismo de acción de Farmacos modificadores de la enfermedad .

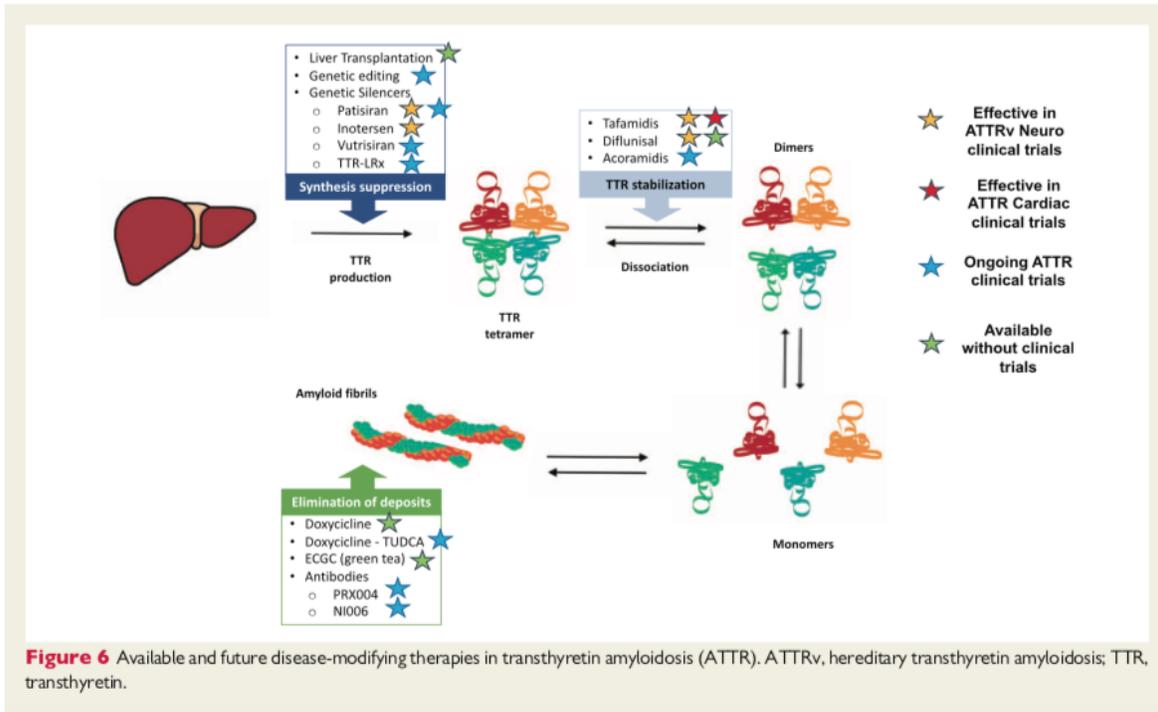


Figure 6 Available and future disease-modifying therapies in transthyretin amyloidosis (ATTR). ATTRv, hereditary transthyretin amyloidosis; TTR, transthyretin.

Tabla 6. Distribución de las diferentes manifestaciones en los principales tipos de amiloidosis.

Table 1. Symptoms of Individuals Presenting With Systemic Amyloidosis

Symptom	Immunoglobulin light chain amyloidosis	Wild-type transthyretin amyloidosis	Variant transthyretin amyloidosis
Atypical MGUS or smoldering myeloma	X		
Diastolic dysfunction, HFpEF	X	X	X
Proteinuria, nondiabetic	X		
Small fiber neuropathy	X		X
Autonomic dysfunction	X		X
Hepatomegaly, no imaging defects	X		
Purpura on the face and/or neck	X		
Macroglossia	X		
Bilateral carpal tunnel	X	X	X
Spinal stenosis/pseudoclaudication	X	X	X
Biceps rupture		X	

Figura. 16 . Riesgo acumulado de Amiloidosis, falla cardiaca y muerte en STC.

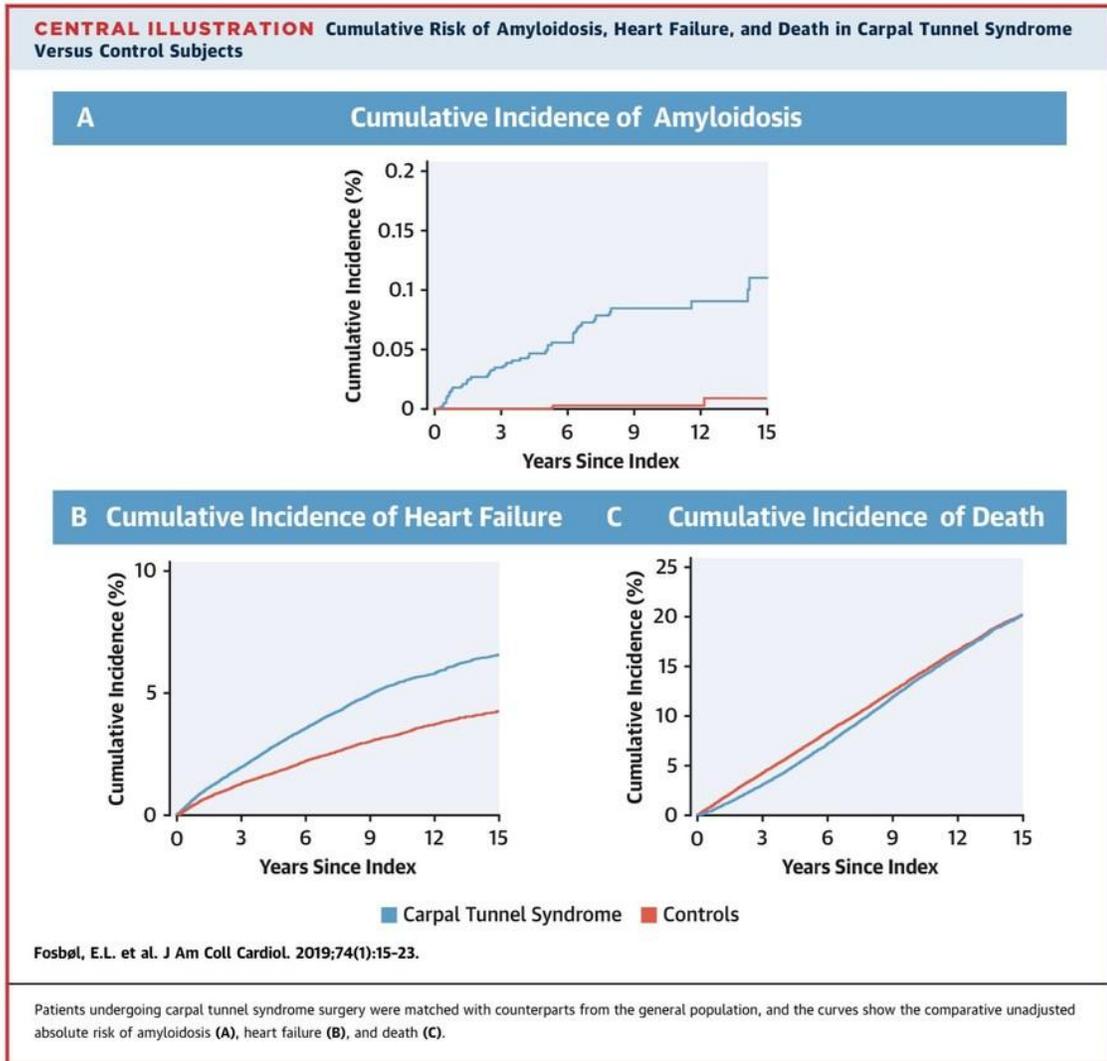


Tabla 7. Características de los procedimientos de la cohorte danesa.

TABLE 2 CTS Procedure Characteristics	
Patients undergoing procedure, n	56,032
Initial procedure	
Left hand	27.6
Right hand	33.1
Both hands	0.3
Side not reported	39.0
Patients undergoing >1 procedure	29.5
Patients undergoing bilateral procedures	29.8
Number of procedures	1 (1, 2)
Values are n, %, or median (5th, 95th percentile).	
CTS = carpal tunnel syndrome.	

Tabla 8. Tabla ajustada y no ajustada para riesgo relativo de muerte en grupo de STC y Control, en donde se observa un peor pronóstico independiente en el grupo de STC.

TABLE 3 Unadjusted and Adjusted HRs for Adverse Cardiovascular Outcomes Associated With CTS and Subsequent Mortality Risk After Development of HF				
	Unadjusted HR (95% CI)	p Value	Adjusted HR* (95% CI)	p Value
Death (0-7 yrs)				
CTS HF	0.92 (0.87-0.98)	0.007	0.90 (0.85-0.96)	0.0001
HF	1.00 (ref.)		1.00 (ref.)	
Death (after 7 yrs)				
CTS HF	1.41 (1.15-1.74)	0.001	1.38 (1.12-1.70)	0.003
HF	1.00 (ref.)		1.00 (ref.)	

Figura 17. Ilustración central de tamizaje en pacientes con antecedente de cirugía de STC bilateral.

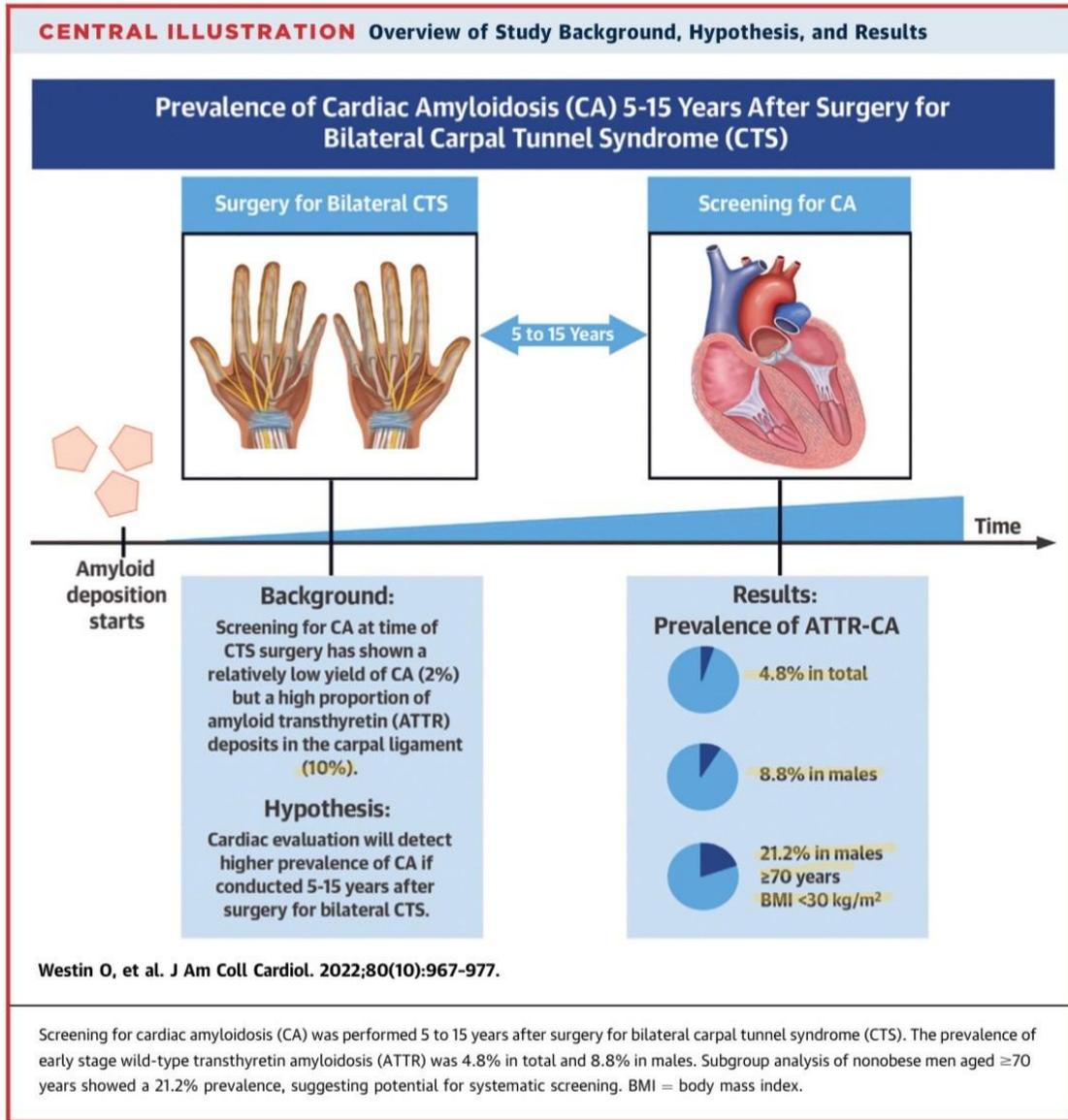


Tabla 9. Tabla comparativa de resultados de exámenes cardiacos con y sin amiloidosis cardiaca.

TABLE 2 Comparison of Key Results of Cardiac Examinations in Study Subjects With and Without CA			
	CA	Non-CA	P Value
Echocardiography			
IVSd, mm	16.5 (14.5 to 20.0)	11.0 (10.0 to 13.0)	<0.0001
LV mass index, g/m ²	157.3 (122.5 to 167.0)	89.6 (77.0 to 107.5)	<0.0001
LVEF, %, median [p5, p95]	60 [35 to 60]	60 [50 to 60]	0.002
GLS ^a	-16.1 (-10.8 to -17.6)	-18.8 (-16.9 to -20.6)	0.0006
e' lateral, cm/s	7.0 (6.4 to 9.0)	9.0 (7.0 to 10.0)	0.03
E/e' ratio, lateral	12.6 (8.9 to 13.2)	8.2 (6.8 to 10.3)	0.007
Deceleration time, ms	250 (185 to 316)	234 (201 to 277)	0.85
LA volume index, mL/m ²	40.4 (32.7 to 50.5)	28.3 (23.4 to 35.7)	0.0002
TAPSE, mm	22.0 (16.0 to 25.5)	24.0 (21.0 to 27.0)	0.11
IVC diameter, mm	15.4 (11.5 to 19.5)	13.0 (10.0 to 15.0)	0.04
IVC collapse >50%	66.7	86.1	0.06
ECG			
Pseudoinfarction	16.7	0.8	0.01
Low voltage	16.7	2.5	0.04
Total QRS voltage, mV	122.5 (114.5 to 142.0)	126.0 (109.0 to 141.0)	0.87
Voltage/mass ratio, mV/g/m ²	0.75 (0.69 to 1.09)	1.34 (1.10 to 1.66)	0.0003
Sokolow index	22.5 (16.5 to 29.0)	20.0 (16.0 to 24.0)	0.25
1st degree AV block	16.7	8.4	0.21
LAH	50.0	13.4	0.003
LPH	0.0	1.3	0.86
LBBB	8.3	2.9	0.28
RBBB	8.3	4.6	0.35
Incomplete RBBB	16.7	6.3	0.15
Biochemistry			
NT-proBNP, pmol/L	70.5 (40.8 to 247.5.0)	13.1 (7.5 to 23.4)	<0.0001
TnT, ng/L	28.5 (24.5 to 37.0)	12.0 (12.0 to 13.0)	<0.0001
eGFR, 1.73 m ²	70.0 (53.5 to 79.5)	80.0 (68.0 to 89.0)	0.02
HbA _{1c} , mmol/mol	39.0 (38.0 to 41.0)	39.0 (36.0 to 42.0)	0.7
Total cholesterol, mmol/L	4.4 (3.7 to 5.4)	5.0 (4.2 to 5.8)	0.15
Monoclonal protein, serum	16.7	3.4	0.07
Monoclonal protein, urine	0	1.3	0.86
Scintigraphy			
Grade 0-I, n	1	233	<0.0001
Grade II, n	1	4 ^b	
Grade III, n	10	1 ^b	
H/CL ratio	1.61 (1.51 to 1.76)	1.15 (1.07 to 1.21)	<0.0001

Values are median (IQR) or %, except as noted. ^aAvailable in 91% of subjects with cardiac amyloidosis (CA) and 63% of subjects without CA. ^bSingle-photon emission computer tomography/computed tomography tracer accumulation in cardiac blood pool, not myocardial uptake.

AV = atrioventricular; ECG = electrocardiography; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLS = global longitudinal strain; HbA_{1c} = hemoglobin A_{1c}; H/CL ratio = heart/contralateral lung; IVC = inferior vena cava; IVS = interventricular septum; IVSd = interventricular septum thickness in diastole; LA = left atrium; LAH = left anterior hemiblock; LBBB = left bundle branch block; LPH = left posterior hemiblock; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; RBBB = right bundle branch block; TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion; TnT = troponin T.

Figura 18. Técnica de toma de biopsia de cojinete adiposo "Fat pad".¹⁹



Figura 18. Red Flags ecocardiográficas ASE 2023.²⁰

RED FLAGS (COMMON FEATURES ON IMAGING)

There are several typical morphologic and functional features of CA that should raise suspicion, so-called red flags (Figure 2):

- Increased left ventricular (LV) and right ventricular (RV) wall thickening
- Biatrial enlargement
- Increased LV wall thickness with low-voltage criteria on associated electrocardiogram (ECG)
- Diastolic dysfunction (\geq grade II) with elevated LV filling pressures
- Severely reduced mitral annular tissue Doppler velocities
- Reduced global longitudinal strain (GLS) with apical sparing
- Low-flow, low-gradient AS, paradoxical rather than classical
- Pericardial effusion
- Increased atrial septal thickness
- Diffuse valve thickening
- Preserved ejection fraction with low stroke volume index

Figura 19. Parámetros de Strain usados presentes en amiloidosis.²⁰

Table 2 Longitudinal strain ratios that have been described, with the diagnostic cutoffs used in the original publications: proposed ratios incorporating LV GLS for diagnosis of CA

Ratio	Cutoff
RRSR ⁹	Average apical segment LS/ average combined mid + basal segment LS >1.0
SAB LS ratio ¹⁰	>2.1
Ejection fraction to strain ratio ¹³	>4.1

LS, Longitudinal strain.

Figura 20. Imagen típica de amiloidosis evaluada en el strain longitudinal; A la izquierda se presenta el análisis de deformación segmentaria donde se presenta disfuncion sistolica de porciones basales (flecha naranja), mientras que la movilidad apical esta preservada (flecha azul). En el bullseye se puede observar la imagen típica "apical sparing" o ojo e buey o cherry on top.²⁰

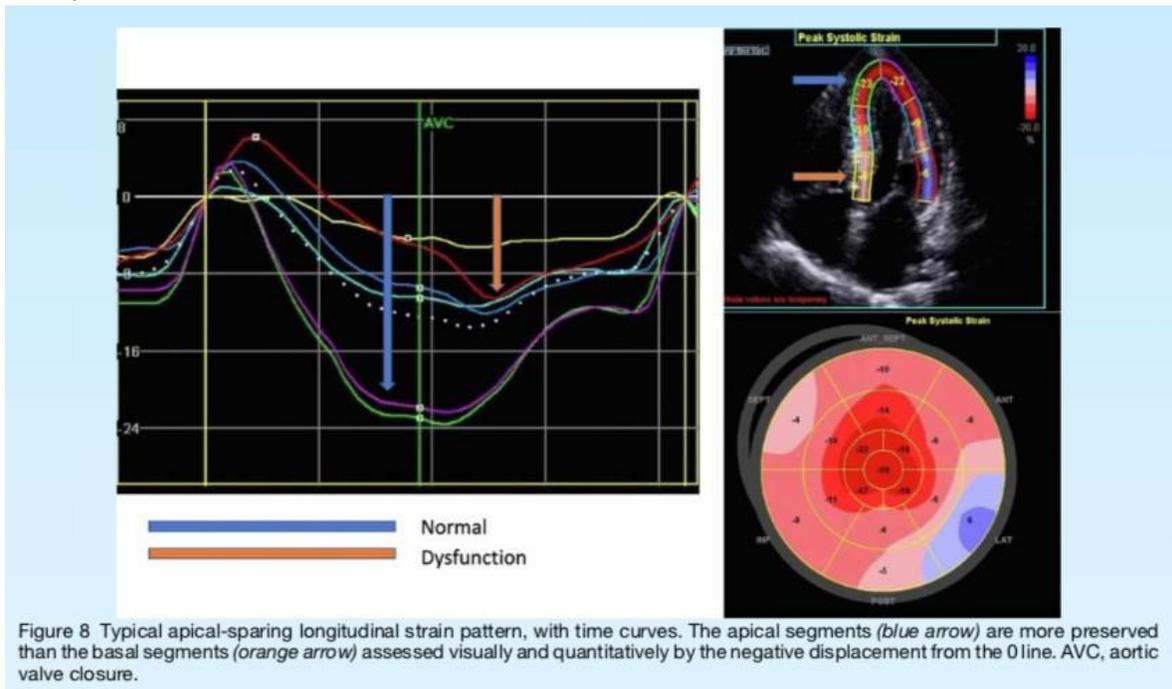


Fig 21. QRS score y QRS Score / LVWT.

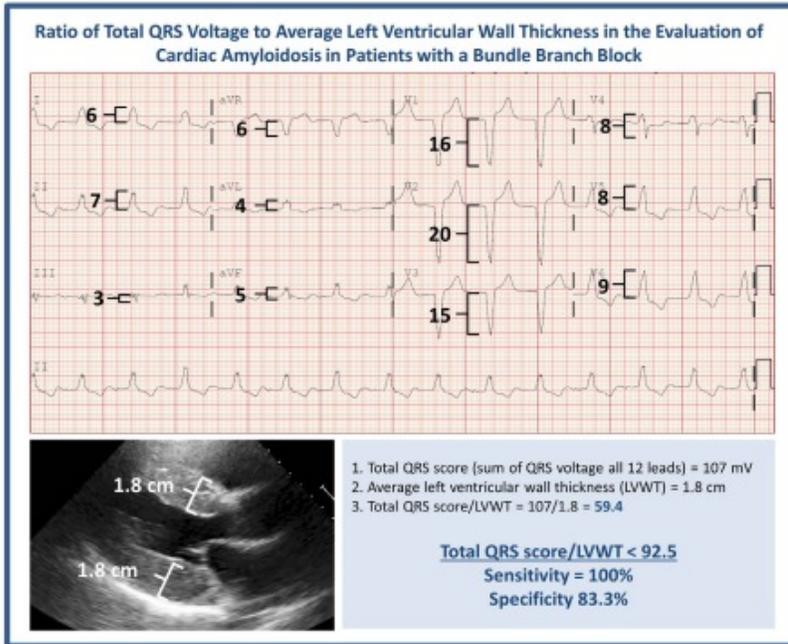


Fig.22. Organigrama de la muestra de estudio

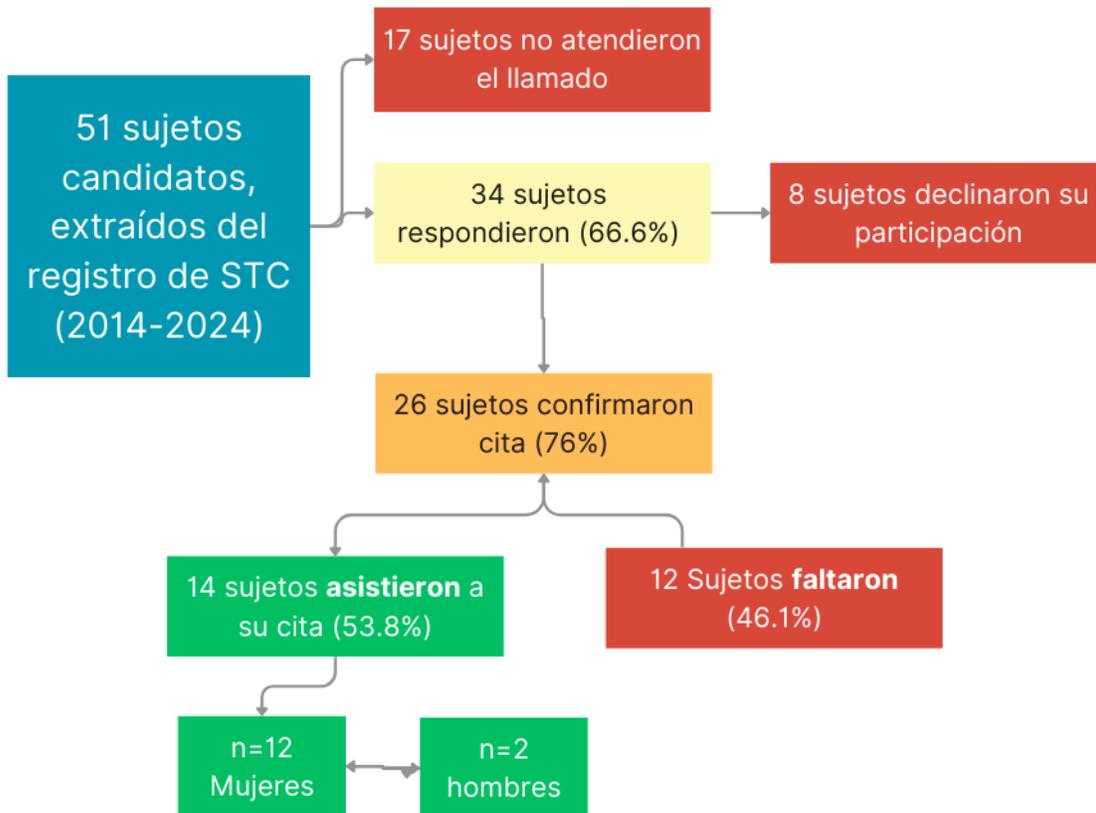


Fig.23. Sujetos de estudio elegibles para Fase II.

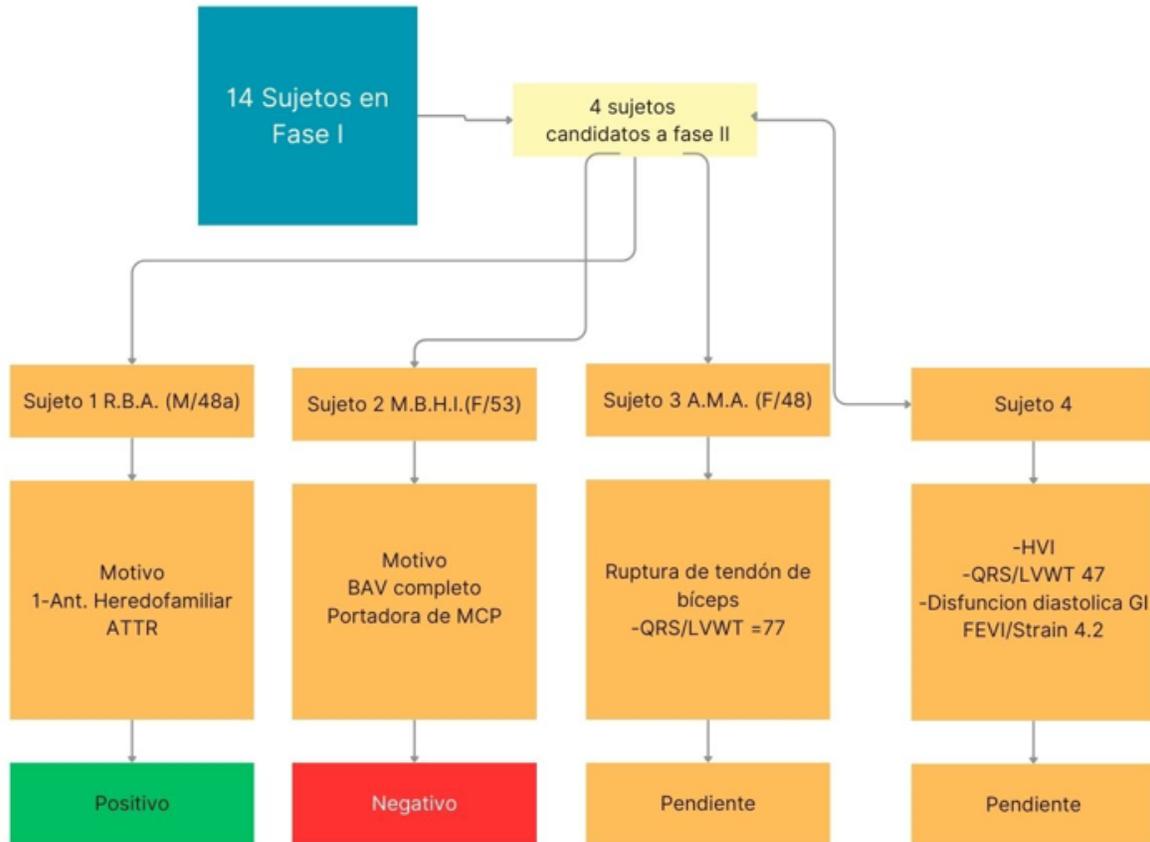


Fig. 24. Características de base del grupo de interes.

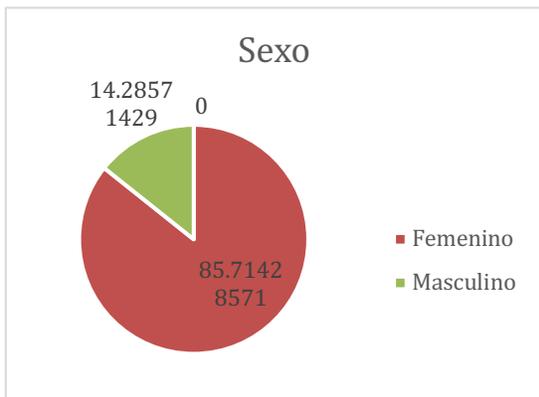


Tabla 10. Características de la población de estudios.

Tabla 10. Características de Población de estudio	
Demográficos	n=14
Edad (Años)	42 (+/-9)
Masculino	2 (14.3%)
Femenino	12 (85.7%)
Comorbilidades	
Diabetes	4 (28.6%)
Hipertensión	5 (35.7%)
EVC isquémico previo	1 (7.1%)
Cardiopatía Isquémica	2 (14.3%)
Dislipidemia	2 (14.3%)
Enfermedades Reumatológicas	2 (14.3%)
Malignidad Hematológica	0 (0%)
Tabaquismo	1 (7.1%)
Portado de MCP	1 (7.1%)
Patologías asociadas a amiloidosis	
Falla cardiaca	0 (0%)
Estenosis Aortica	0 (0%)
Neuropatía periférica	2 (14.3%)
Ruptura de ligamento de bíceps	1 (7.1%)
Ruptura de otros ligamentos	2 (14.3%)
Síndrome del túnel carpiano	
Unilateral	3 (21.4%)
Bilateral	11 (78.6%)
Mano izquierda	12 (85.7%)
Mano derecha	12 (85.7%)
Fase II	4 (28.6%)

Fig. 25. Características del tunel capiano en la poblacion de base.

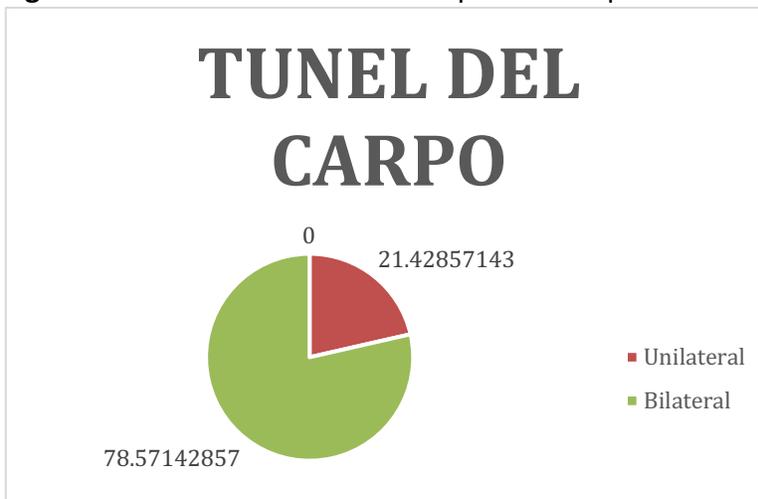


Tabla 11. Características electrocardiograficos y ecocardiograficos del grupo de estudio.

Tabla 2. Examinación Dirigida grupo de base	
Hallazgos electrocardiográficos	Numero/Porcentaje
Bajo voltaje	n=1 (7.1%)
Patrón pseudoinfarto	n=0 (0%)
Bloqueo de rama derecha	n=1 (7.1%)
Bloqueo de rama izquierda	n=1 (7.1%)
Bloqueo AV avanzado	n=1 (7.1%)
QRS score	102.79(±/-27)
QRS score/ LVWT	112.28(±/-43)
Parámetros Ecocardiográficos	Media /Desviación Standard
LVWT (grosor parietal)	1.3(+0.17)
SIVd	1.3(+0.97)
Masa Indexada VI (g/m ²)	75.2(+16.39)
GPR	0.38 (+-0.12)
E' septal	9.6(+2.47)
E' Lateral	12.21(+2.8)
E/A índice	1.24(+0.37)
E/E prom	8.18(+2.1)
Vol. AI indexado (mL/m ²)	29.26(+7.45)
FEVI (%)	61(+7)
AVA (cm2)	2.25(+1.16)
AVA vel. Max (m/seg)	1.25(+0.21)
AVA GPmedio (mmHg)	3.94(+1.7)
GLS	-18.9(+3.77)
RRSR	0.86(+0.59)
SAB	1.01(+0.32)
FEVI/Strain ratio	3.3(+0.55)

Tabla 12. Comparación de parámetros en la población de estudio y en el grupo de controles.

Tabla 3. Comparación de parámetros ecocardiográficos y electrocardiográficos en población de estudio y controles			
Parámetros electrocardiográficos	Pacientes con STC n=(%)	Grupo control n=(%)	Valor de P
Bajo voltaje	n=1(7.1%)	n=0(0%)	
Patrón de pseudoinfarto	n=0 (0%)	n=0 (0%)	
Bloqueo de rama derecha	n=1 (7.1%)	n=0 (0%)	
Bloqueo de rama izquierda	n=1 (7.1%)	n=0 (0%)	
QRS score	102.79(+27)	125.57(+38.13)	0.0835
QRS score/LVWT	112.28(+43)	163(+49)	0.0071
Parámetros ecocardiográficos			
LVWT	1.3(+0.17)	0.7(+0.13)	0.0353
SIVd	1.3(+0.9)	0.77(+0.07)	0.0942
Masa Indexada (g/m2)	75.2(+16.39)	69.5(+18.2)	0.3563
GPR	0.38(+0.12)	0.31(+0.05)	0.0597
E' Septal	9.6(+2.47)	13(+1.6)	0.0003
E' Lateral	12.21(+2.8)	17(+2.01)	0.0002
E/A índice	1.4(+0.37)	1.4(+0.41)	0.1609
E/E promedio	8.18(+2.1)	4.9(+1.09)	0.00007
Vol. AI indexado (ML/M2)	29.26(+7.45)	21.08(+5.11)	0.0025
FEVI (%)	61(+7)	62.7(+4.6)	0.4800
AVA (cm2)	2.25(+1.16)	3.05(+0.53)	0.0504
VA GP medio (mmHg)	3.94(+1.7)	2.5(+0.4)	0.0880
GLS	-18.9(+3.77)	-19.5(+1.84)	0.5578
RRSR	0.86(+0.9)	0.51(+0.12)	0.0853
SAB	1.01(+0.32)	1.02(+29)	0.4206
FEVI/Strain ratio	3.3(+0.55)	3.2(+0.31)	0.9424

Tabla 13. Resultados de puebas cruzadas para Odds ratio

	Odds					
	ratio	Inferior	Superior	LIG	LSG	Altura
Túnel del Carpo	1.1	0.91	1.2	1.1	0.1	10.5
Mano Derecha	1.09	0.92	1.2	1.09	0.11	9.5
Mano Izquierda	1.09	0.92	1.24	1.09	0.15	8.5
Ruptura ligamento bíceps	0.93	0.78	1.08	0.93	0.15	7.5
Bajo Voltaje de Miembros	0.92	0.78	1.08	0.92	0.16	6.5
HVI	0.92	0.78	1.08	0.92	0.16	4.5
HVI excéntrica	0.92	0.78	1.08	0.92	0.16	3.5
Remodelado Excéntrico	0.9	0.754	1.096	0.9	0.196	2.5

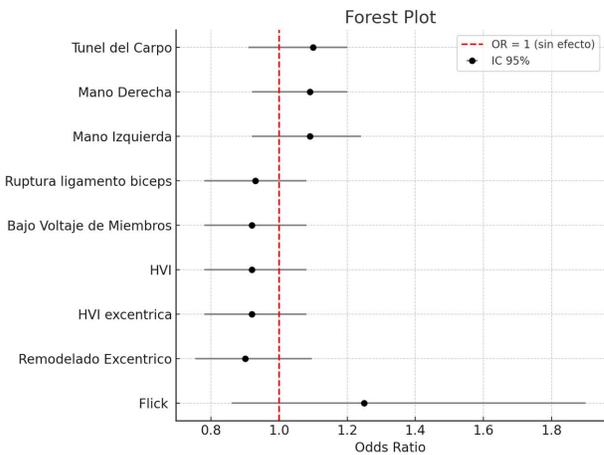


Fig. 26. Forrest Plot de características asociadas a STC y amiloidosis.

	QRSSCORE	QRSLVWT	LVWT	MASAVIINDESEPTAL	ELATERAL	VOLAIINDEX.AVEL	AGPMED	GPR	STRAIN	STRAINFEVI	RRSR	QRSSCOREc	QRSLVWTCo	AVAControlH	AGPMEDCon	RRSRControl	SABControl
QRSSCORE																	
QRSLVWT	0.93099337																
LVWT								0.84104816									
MASAVIINDEX									0.75024104								
ESEPTAL					0.8893095												
ELATERAL				0.8893095													
VOLAIINDEXADA																	-0.76118551
AVEL																	
AGPMED							0.72442633										
GPR			0.84104816														
STRAIN				0.75024104													
STRAINFEVI										0.80590456							
RRSR											0.80590456						
QRSSCOREControles													0.91993201				-0.76332347
QRSLVWTControles													0.91993201				
AVAControls																	
AGPMEDControles																	
RRSRControles																	
SABControl																	0.80301836

Tabla 14. Análisis de Correlación de Pearson.

Nótese en rojo que la única variable independiente con correlación positiva fue el strain con la masa indexada