

Universidad Católica de Santa María
Facultad de Medicina Humana
Escuela Profesional de Medicina Humana
Segunda Especialidad en Medicina Interna



**“CORRELACIÓN CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA DE AMILOIDOSIS
DE LOS PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL
HOSPITAL III YANAHUARA-ESSALUD, AREQUIPA 2019”**

Trabajo Académico presentado por el Médico Cirujano:

Alvarez Ankass, Luis Alberto

para optar el Título Profesional de Segunda Especialidad en:

Medicina Interna

Asesor:

Dr. Manrique Rosales, Harold Ramiro

Arequipa – Perú

2019

INFORME DICTAMEN DE TRABAJO ACADÉMICO

RESIDENTADO MEDICO

VISTO, el Trabajo Académico: "CORRELACIÓN CLÍNICA E HISTOPATOLÓGICA DE AMILOIDOSIS DE LOS PACIENTES DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL III YANAHUARA - ESSALUD, AREQUIPA 2019", presentado por el(la) Residente:

M.C. LUIS ALBERTO ALVAREZ ANKASS

Quien pretende optar el Título de Segunda Especialidad en **MEDICINA INTERNA**.

De acuerdo a Decreto No. 018-Fac.Med.Hum-2019, se da por:

APROBADO (18)

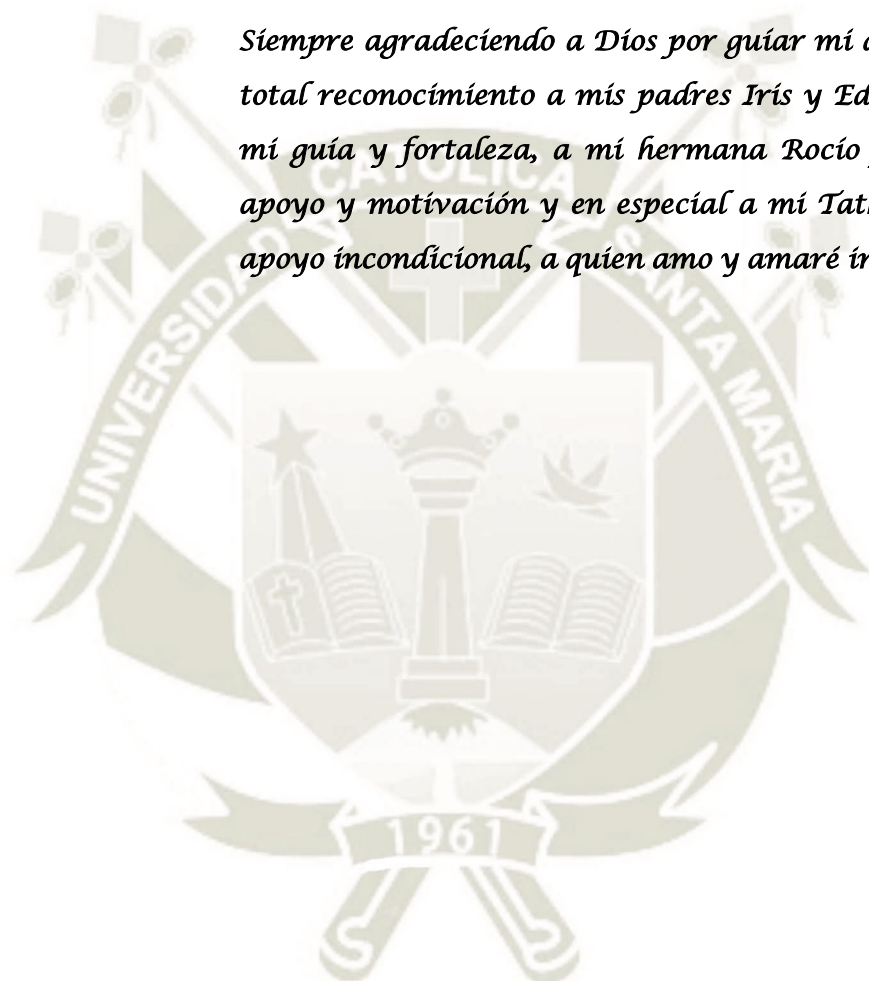
OBSERVACIONES:

Arequipa, 2019 08 Julio



Dr. RAFAEL TAPIA PÉREZ
Rafael F. Tapia Pérez
MEDICO - INTERNISTA - UCI
CMP. 22097

Siempre agradeciendo a Dios por guiar mi destino y con total reconocimiento a mis padres Iris y Edgard por ser mi guía y fortaleza, a mi hermana Rocío por su gran apoyo y motivación y en especial a mi Tathiana por su apoyo incondicional, a quien amo y amaré infinitamente.



ÍNDICE

RESUMEN	
ABSTRACT	
INTRODUCCIÓN	
PLANTEAMIENTO TEÓRICO	1
1. Problema de Investigación	1
1.1 Enunciado del problema	1
1.2 Descripción del problema	1
1.3 Justificación del problema	3
2. Marco Conceptual	4
3. Antecedentes Investigativos	28
PLANTEAMIENTO OPERACIONAL	31
1. Técnicas, instrumentos y materiales de verificación	31
2. Campo de verificación	32
3. Estrategia de recolección de datos	33
CRONOGRAMA DE TRABAJO	35
ANEXO N° 1	36
BIBLIOGRAFÍA	39

RESUMEN

El presente trabajo académico tiene como **Objetivo** establecer la correlación que existe entre el diagnóstico presuntivo de Amiloidosis por sospecha clínica y el estudio histopatológico para lograr un diagnóstico definitivo de acuerdo al tejido u órgano biopsiado y tipo de biopsia utilizado en los pacientes del servicio de medicina interna del Hospital III Yanahuara - Essalud de Arequipa.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio descriptivo, correlacional de corte transversal. La población de estudio se conforma por todos los pacientes que fueron atendidos por consultorio ambulatorio y hospitalización del servicio de medicina interna con sospecha clínica de Amiloidosis sistémica o localizada que se les otorgó un diagnóstico presuntivo en la historia clínica de Amiloidosis probable y en quienes se les realizó el estudio histopatológico mediante biopsia de un determinado tejido u órgano. Para la medición de las variables se utilizó como instrumento: una ficha de recolección de datos obtenida de la historia clínica en documento en físico de cada paciente, obtenidas del Archivo del Hospital y de las historias digitales obtenidas del Sistema de Gestión de Salud. (SGSS).

De acuerdo a los resultados que se obtendrán se determinará el número de pacientes con el diagnóstico presuntivo de Amiloidosis y a quienes se les realizó el estudio histopatológico; de este total de pacientes se obtendrá el número de casos con y sin confirmación diagnóstica histopatológica. De estos casos con y sin confirmación diagnóstica histopatológica se establecerá su correlación con el tipo de tejido u órgano biopsiado y el tipo de biopsia empleada con la finalidad de determinar el tejido u órgano biopsiado y el tipo de biopsia que presentaron la mayor sensibilidad y especificidad, así como la mayor rentabilidad diagnóstica.

Palabras clave: Amiloidosis, diagnóstico presuntivo, estudio histopatológico, biopsia

ABSTRACT

The present academic work aims to establish the correlation between the presumptive diagnosis of Amyloidosis due to clinical suspicion and the histopathological study to achieve a definitive diagnosis according to the tissue or organ biopsied and type of biopsy used in patients of the internal medicine service of the Hospital III Yanahuara - Essalud of Arequipa.

Materials and methods: This is a descriptive, correlational cross-sectional study. The study population is made up of all the patients who were treated by outpatient clinic and hospitalization of the internal medicine service with clinical suspicion of systemic or localized Amyloidosis that was granted a presumptive diagnosis in the clinical history of probable Amyloidosis and in whom He performed the histopathological study by biopsy of a specific tissue or organ. For the measurement of the variables, the following was used as a tool: a data collection form obtained from the clinical history in the physical document of each patient, obtained from the Hospital Archive and from the digital histories obtained from the Health Management System (SGSS).

According to the results that will be obtained, the number of patients with the presumptive diagnosis of Amyloidosis and who underwent the histopathological study will be determined; from this total of patients the number of cases with and without histopathological diagnostic confirmation will be obtained. Of these cases with and without histopathological diagnostic confirmation, its correlation will be established with the type of tissue or organ biopsied and the type of biopsy used in order to determine the tissue or organ biopsied and the type of biopsy that presented the highest sensitivity and specificity, as well as the highest diagnostic cost effectiveness.

Key words: Amyloidosis, presumptive diagnosis, histopathological study, biopsy.

INTRODUCCIÓN

Amiloidosis es un término genérico para referirse a un grupo de patologías diversas de etiología desconocida con pronóstico y tratamiento variables pero con la característica común del depósito a nivel extracelular de material amorfo (amiloide), en diversos órganos y tejidos condicionando alteraciones funcionales y estructurales según la localización e intensidad del depósito. El amiloide es de naturaleza proteica, insoluble y resistente al proceso de proteólisis.

Amiloidosis es una enfermedad infrecuente de gran connotación en la Salud Pública mundial de la que no es ajena Arequipa y nuestro país, muchas veces subdiagnosticada, que pese a que ha disminuido la incidencia de amiloidosis gracias al advenimiento de nuevas drogas modificadoras de la enfermedad y a terapia biológica continúa siendo un motivo frecuente de consulta médica por sospecha clínica y de morbimortalidad tanto en su forma sistémica como la forma localizada ; típicamente comprometen la lengua, corazón ,tracto gastrointestinal, huesos, ligamentos del carpo, piel y nervios en la forma primaria, en la forma secundaria afectan con mayor frecuencia el hígado, bazo, riñones y las glándulas adrenales; los síndromes hereditarios se relacionan muy frecuentemente con manifestaciones cutáneas. Hasta el momento no se conocen factores ocupacionales, geográficos o raciales que puedan interferir en la génesis de la amiloidosis sistémica.

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y la demostración de la sustancia amiloide en los tejidos. Para el diagnóstico definitivo de amiloidosis se ha propuesto el estudio histopatológico de muestras provenientes de diferentes órganos o tejidos como: riñón (70-80%), corazón (50-60%) hígado (25%), bazo, sistema nervioso mucosa rectal, tejido adiposo intestinal, tejido gingival y glándula salival menor. Con excepción del riñón, los tejidos investigados tienen diferente grado de sensibilidad diagnóstica. En algunos casos de amiloidosis (5 % de frecuencia) el corazón puede estar comprometido en forma aislada.

Al ser una patología con una gran diversidad de manifestaciones clínicas, muchas de ellas inespecíficas, precedida por enfermedad inflamatoria crónica y seguida de lesiones cutáneas en su etapa inicial con posterior afectación sistémica, se puede relacionar con la evidencia histopatológica, el tipo de biopsia tisular y método diagnóstico más rentable, por lo que ha sido nuestro interés realizar un proceso investigativo de la amiloidosis y sus características histopatológicas como determinantes de afectación sistémica y localizada, ya que existen pocos estudios sobre este tema, y en nuestro país muchas veces pasa desapercibido y no se diagnostica por la falta de conocimiento sobre la enfermedad y métodos diagnósticos, así como la desinformación de los pacientes por acudir a las consultas médicas haciéndolo solo cuando presentan complicaciones de una enfermedad avanzada, siendo el Hospital III Yanahuara-Essalud mi sede de Residentado Médico en la especialidad de Medicina Interna el escogido para realizar el presente trabajo de investigación como aporte relevante para posteriores estudios. En este centro hospitalario y en el Hospital Carlos Alberto Seguí Escobedo, donde tuve rotaciones clínicas como parte de mi formación, tuve la oportunidad de observar y evaluar pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas con Amiloidosis que no se correlacionaban en su mayoría de casos con el estudio histopatológico utilizando ciertas técnicas biópsicas, no permitiendo el diagnóstico definitivo que garantice el inicio de una terapia oportuna.

Por tanto el presente estudio buscará relacionar dichas variables que nos permita obtener información valiosa sobre la mayor sensibilidad y especificidad según el tipo de órgano o tejido biopsiado, así como también el método de biopsia utilizado.

I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

1. Problema de investigación.

1.1 Enunciado del problema.

“Correlación clínica e histopatológica de Amiloidosis de los pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital III Yanahuara-Essalud, Arequipa 2019”.

1.2 Descripción del Problema.

1.1.1 Área de conocimiento

- a) **General** : Ciencias de la Salud
- b) **Específica:** Medicina Humana
- c) **Especialidad:** Medicina Interna
- c) **Línea** : Amiloidosis

1.1.2 Análisis de Variables:

VARIABLES	INDICADORES	SUBINDICADORES	CALIFICACION
<ul style="list-style-type: none"> • Amiloidosis: <p>Las amiloidosis son un grupo enfermedades caracterizadas por el depósito en diversos tejidos y órganos de una sustancia aparentemente amorfa que se tiñe con el rojo Congo llamada amiloide</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Amiloidosis Sistémica • Amiloidosis Localizada 	<ul style="list-style-type: none"> • Afectación hepática • Afectación renal • Afectación de SNC • Afectación cardíaca • Afectación cutánea • Afectación pulmonar • Otros 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Amiloidosis probable (≥ 2 o más órganos afectados) ○ Amiloidosis no probable (1 órgano afectado)
<ul style="list-style-type: none"> • Estudio Histopatológico: <p>La histopatología es la rama de la Patología que trata el diagnóstico de enfermedades a través del estudio de los tejidos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsia renal • Biopsia de glándula salival • Biopsia de grasa periumbilical • Biopsia mucosa rectal • Biopsia cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> • Biopsia Incisional • Biopsia por punch • Puncion aspiración con aguja fina • Otra 	<ul style="list-style-type: none"> • Amiloidosis con confirmación diagnóstica histopatológica • Amiloidosis sin confirmación diagnóstica histopatológica
Características demográficas y de atención hospitalaria de los pacientes	<ul style="list-style-type: none"> • Género 	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Edad 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 a 30 años • 31 a 60 años • > 61 años 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Centro de atención hospitalaria 	<ul style="list-style-type: none"> • Consulta ambulatoria • Hospitalización 	

1.1.3 Interrogantes de Investigación

- ¿Cuáles son las características demográficas y hospitalarias de los pacientes con diagnóstico presuntivo de Amiloidosis, que se atendieron en consulta ambulatoria y en hospitalización del servicio de Medicina Interna del Hospital III Yanahuara?
- ¿Cuál es el número y frecuencia de casos de pacientes atendidos con diagnóstico presuntivo de Amiloidosis y a los que se les realizó el estudio histopatológico según género y tipo probable de amiloidosis?
- ¿Cuál es el número total de casos de pacientes con el diagnóstico presuntivo de Amiloidosis y que el estudio histopatológico permitió el diagnóstico definitivo y cual es el número de casos que no se logró el diagnóstico definitivo con cuadro clínico sugestivo de Amiloidosis?
- ¿Cuáles fueron los tipos histológicos biopsiados y técnicas de biopsia utilizadas para el estudio histopatológico de Amiloidosis?
- ¿Qué relación existe entre las características clínicas de Amiloidosis, diagnóstico presuntivo, diagnóstico definitivo, tipo histológico biopsiado y técnica de biopsia para el estudio histopatológico de los pacientes atendidos en el servicio de Medicina Interna?

1.1.4 Tipo de investigación:

Documental

1.1.5 Nivel de investigación:

Descriptivo y correlacional.

1.3 Justificación del problema

Es de relevancia científica debido a que conociendo la situación actual en cuanto a la correlación existente entre el número de casos de pacientes con manifestaciones clínicas que determinan diagnósticos presuntivos de Amiloidosis con los diagnósticos definitivos, describiendo además la metodología diagnóstica empleada en nuestro medio, nos permitirá establecer el tipo de biopsia y estudio histopatológico que nos ofrezca la mayor rentabilidad diagnóstica en cuanto a sensibilidad y especificidad, con la finalidad de romper paradigmas y aportar nueva evidencia científica para futuros procesos investigativos en materia de Amiloidosis.

Es de gran relevancia social porque el presente trabajo pretende establecer un gold estándar como proceso diagnóstico definitivo de Amiloidosis mediante la selección de un tipo histológico a estudiar y un tipo de biopsia que sea los más sensible y específico posible basado en la literatura mundial que beneficie a los pacientes con Amiloidosis en el menor tiempo posible para iniciar un tratamiento oportuno con el consiguiente ahorro de recursos y evitar el sufrimiento del paciente ante la posibilidad de resultados no satisfactorios en la que se tenga que repetir biopsias ante un cuadro clínico sugestivo.

Es de relevancia humana porque el presente trabajo confirmará o dará luz a mayor evidencia científica que consolide un método diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad posible que nos permita una detección oportuna y certera del depósito tisular de amiloide, así como el tratamiento de la enfermedad en estadios precoces y así evitar la gran morbimortalidad que conlleva esta patología en estadios avanzados por falta de un diagnóstico adecuado.

Es de relevancia contemporánea porque este trabajo constituirá un precedente, que aportará nueva evidencia para el desarrollo de guías de práctica clínica y protocolos actualizados sobre un diagnóstico definitivo más certero y oportuno de Amiloidosis

Es Factible porque se cuenta con el acceso disponible, previa autorización, al archivo de historias clínicas de los pacientes del centro hospitalario, así como también al Sistema de Gestión de Salud (SGSS) que nos permita recopilar información valiosa para llevar a cabo la investigación; asimismo se cuenta con los recursos materiales y financieros que son asequibles.

El Interés Personal radica que al ser un médico residente en formación de especialidad durante 3 años he tenido la experiencia de conocer muy de cerca la realidad hospitalaria de Essalud sobre el conocimiento que se tiene de esta enfermedad emergente por parte del personal médico sobre fisiopatología y métodos diagnósticos y que estoy seguro que se puede mejorar y proponer una metodología diagnóstica y estudio histopatológico de mayor sensibilidad y especificidad que nos permita lograr con menos recursos y menos tiempo un diagnóstico definitivo equiparable a lo empleado en otros hospitales de países con mayores recursos.

2 Marco Conceptual

2.1 Definición de Amiloidosis

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades caracterizadas por el depósito en diversos tejidos y órganos de una sustancia aparentemente amorfa que se tiñe con el rojo Congo. Se diferencian entre sí por el tipo de proteína precursora de la sustancia amiloide. La amiloidosis primaria (AL) es la forma más común, con una incidencia anual de 0,9 nuevos casos por 100.000 habitantes (1).

Otra definición es que Amiloidosis es un término genérico, utilizado para hacer referencia a un grupo de enfermedades de etiología diversa y pronóstico y tratamiento variables, con una característica común: todas ellas están causadas por el depósito extracelular de un material, denominado material amiloide. Este material, de naturaleza proteica, insoluble y resistente a la proteólisis, fue bautizado por Virchow debido a su afinidad por colorantes yodados, similar a la del almidón (2).

2.2 Patogénesis

2.2.1 Formación y depósito de Amiloide:

Muy precozmente, ya en el siglo XVII, los patólogos describieron la existencia de un material "céreo" que era capaz de infiltrar el hígado, el bazo y los riñones. Virchow introdujo por primera vez el término de amiloidosis para designar a un material amorfo que tenía cierta similitud con la celulosa en cuanto a la propiedad histoquímica de teñirse con yodo y ácido sulfúrico.

Hay varias tinciones que son útiles para demostrar la presencia de amiloide con microscopia óptica. El amiloide presenta positividad frente a PAS, metacromasia de cristal violeta y fluorescencia de tioflavina T.

Pero la principal característica del depósito de amiloide es la congofilia: bajo luz polarizada se tiñe con una birrefringencia verde-manzana con el rojo Congo, que está directamente relacionada con su configuración de β -plegada. Aunque la exploración en el microscopio óptico permite realizar el diagnóstico en la mayoría de los casos, a veces, es necesario realizar una exploración ultraestructural, especialmente, cuando los depósitos son escasos. Todos los depósitos de amiloide tienen una estructura fibrilar común, que consiste en la agregación de fibrillas lineales con un diámetro de aproximadamente de 7,5 a 10 nm y una hoja plegada en forma de β cruzada en la difracción de rayos X (2).

En 1968, Pras y col. describieron un método de extracción en agua, que permite la purificación de las fibrillas de amiloide. Los análisis bioquímicos han permitido diferenciar más de 15 proteínas del amiloide e identificar los precursores de las fibrillas que en la mayoría de los casos se derivan de proteínas plasmáticas circulantes. Todos los depósitos de amiloide, independientemente de su naturaleza química y del tipo clínico de amiloidosis, tienen un componente común: el componente P del amiloide que es una proteína formada por unidades de pentámeros apilados derivados de un precursor sérico o SAP, proteoglicanos y apolipoproteína E. El amiloide puede revelarse por tinción inmunohistoquímica en cortes embebidos en parafina, mediante el uso de anticuerpos contra el componente P humano (anti-SAP) (2).

El mecanismo de formación del amiloide aún no es completamente conocido. En el caso de la amiloidosis AL, las fibrillas de amiloide derivan de la región N-terminal de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas (Ig) monoclonales íntegras o, como generalmente sucede, solo de una porción del dominio variable (V_L), el cual generalmente se encuentra mutado, lo que genera baja estabilidad de plegado y una dinámica proteica incrementada,

favoreciendo su agregación. Aunque todas las cadenas ligeras monoclonales son estructuralmente únicas, solo una pequeña proporción de ellas serán amiloidogénicas, siendo la cadena ligera lambda la más frecuentemente asociada con la formación de amiloide, con un cociente aproximado de 3:1 en comparación con kappa. La interacción con el ambiente extracelular puede producir escisión proteolítica y unión a diferentes componentes de la matriz extracelular, como los glicosaminoglicanos, elastina, entactina y colágeno IV, los cuales facilitan la agregación de los oligómeros protéicos mal plegados para favorecer la formación de fibrillas de amiloide. El componente amiloide P sérico (SAP) se une a las fibrillas de amiloide y las protege de la reabsorción. Otro factor importante es el aumento de la concentración de la proteína mal plegada, desplazando el equilibrio entre monómeros mal plegados, oligómeros y fibrillas hacia la formación de fibrillas. En la microscopía electrónica, los depósitos de amiloide están compuestos por fibrillas proteicas rígidas de 7-13 nm de longitud, depositadas con una conformación hoja β plegada, que exhiben la característica afinidad por la tinción de rojo Congo con birrefringencia bajo luz polarizada (4).

2.2.2 Mecanismos de daño tisular

En la actualidad se desconoce el mecanismo exacto de lesión celular, daño tisular y disfunción orgánica en la amiloidosis AL. Las fibrillas de amiloide se depositan en el espacio extracelular, reemplazando y destruyendo el parénquima de diferentes tejidos, lo cual genera finalmente disfunción orgánica (4).

El segundo mecanismo es la toxicidad tisular directa que genera los oligómeros prefibrilares, principalmente en el cardiomiocito. Los oligómeros prefibrilares pueden generar disfunción diastólica cardíaca al incrementar el estrés oxidativo mediado por la activación de p38 MAPK. Esta misma vía de señalización media la transcripción del péptido natriurético tipo B (BNP), lo que refleja la conexión entre los niveles séricos de BNP, la prohormona NT-proBNP y la cardiotoxicidad generada por el amiloide (Merlini, 2017; Shi et al., 2010). En un modelo de pez cebra se ha demostrado que la

proteotoxicidad inducida por las cadenas ligeras se debe a la alteración de la función lisosomal y la autofagia que genera (4).

El organotropismo en la amiloidosis AL se cree que se debe a una función del gen de la región variable de la cadena ligera y a la familia de genes del clon. Por ejemplo, el gen LV6-57 de la línea germinal se asocia a depósito renal, mientras que el LV1-44 se dirige preferentemente al corazón y KV1-33 al hígado (4).

2.2.3 Alteraciones genéticas

Las CP clonales en la amiloidosis AL tienen perfiles de alteraciones fenotípicas y de número de copias similares a las del mieloma. Sin embargo, no se han encontrado alteraciones genéticas características. El análisis de las CP en la amiloidosis AL a través de hibridación fluorescente in situ en interfase (iFISH) ha demostrado que la anomalía genética más frecuente es la $t(11;14)(q13;q23)$, considerada de riesgo estándar en el mieloma múltiple (MM). Está presente en el 39-55% de los pacientes con amiloidosis AL, en comparación con solo el 15% de los pacientes con MM. En cuanto a las alteraciones citogenéticas consideradas de alto riesgo como la $t(4;14)(p16;q23)$ y deleción 17p13, se presentan con menor frecuencia en comparación con el MM. Existen otras alteraciones citogenéticas descritas en la amiloidosis AL, como son la deleción del 13q14 y las ganancias de 1q21(4).

El análisis de perfiles de expresión génica de CP clonales altamente purificadas de pacientes con amiloidosis AL sugiere que la CP en la amiloidosis AL presenta un patrón mutacional de baja complejidad semejante a las CP normales o CP de pacientes con GMSI. Todo esto refuerza el modelo de la amiloidosis AL como una GMSI con una proteína anómala que se deposita en los tejidos (4).

2.2.3 Relación con otras gammopatías monoclonales

La amiloidosis AL puede presentarse en pacientes con otras GM incluyendo MM y macroglobulinemia de Waldenström (MW). En el caso del MM,

aproximadamente el 10% de los pacientes con amiloidosis AL tiene MM al momento del diagnóstico, y solo una minoría lo desarrollará en el futuro. En el sentido inverso, en los pacientes diagnosticados de MM, 15-30% tendrán depósitos de amiloide subclínicos y del 10-15% tendrá sintomatología clínica asociada con el depósito de amiloide⁽⁴⁾.

En pacientes con amiloidosis AL, el diagnóstico de MM se reservará a aquellos que tengan una infiltración $\geq 10\%$ CP en médula ósea (MO) y uno o más eventos definitorios de mieloma, conocidos por su acrónimo inglés CRAB (hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones óseas líticas). En cuanto a la MW, la presencia de amiloidosis es una complicación infrecuente (4%) que se asocia a altas tasas de morbimortalidad (4).

2.3 Epidemiología

La amiloidosis es una enfermedad infrecuente; alrededor del 75% de los pacientes, tienen una AL, el 5% del total de los individuos afectados padecen AA, y menos del 5% desarrollan una amiloidosis familiar (AF). Las personas afectadas por AL, generalmente son mayores de 40 años y es más frecuente en el sexo masculino. Su incidencia aproximada es de 8 personas por cada millón de habitantes por año (3).

La amiloidosis AL es una enfermedad infrecuente con una incidencia difícil de calcular. Sin embargo, se estima entre 3-10 casos por millón de personas por año, con un ligero predominio en varones (60%). Al igual que otras GM, la incidencia se incrementa con la edad, con una mediana de presentación de 64 años. Al diagnóstico, el 60% de los pacientes tienen entre 50 y 70 años de edad y solo el 10% tienen menos de 50 años (4).

2.4 Clasificación de Amiloidosis

La amiloidosis no es una enfermedad única, sino que hay una gran variedad de procesos patológicos que producen el depósito de fibrillas retorcidas de hojas plegadas en forma de B, compuestas de varias proteínas por varios mecanismos patogénicos diferentes. A pesar de la similitud morfológica en diferentes marcos clínicos, el amiloide es heterogéneo respecto a la naturaleza de las fibrillas de amiloide. Por tanto, la clasificación de la amiloidosis ha sido controvertida y difícil durante mucho tiempo. Respecto a

la amiloidosis cutánea, los depósitos de amiloide pueden limitarse a la piel, es decir, amiloidosis cutánea localizada, o pueden ser la manifestación de una enfermedad sistémica, amiloidosis sistémica (2).

2.4.1 Amiloidosis Sistémica (AL)

La amiloidosis AL es una complicación grave de una gammapatía monoclonal maligna o benigna. Se desarrolla en 10% a 20% de los pacientes que presentan mieloma múltiple. Hay una preponderancia en hombres y una edad promedio de comienzo de 65 años. Las asociaciones amiloidosis AL-macroglobulinemia de Waldeström y amiloidosis AL-leucemia linfocítica crónica se producen, respectivamente, en 3% y 1% de los casos (2).

La amiloidosis sistémica de cadenas ligeras (AL) es una gammapatía monoclonal (GM), que se caracteriza por la expansión clonal de células plasmáticas (CP) productoras de cadenas ligeras kappa o lambda. El International Myeloma Working Group (IMWG) ha publicado un documento de consenso donde se establecen la clasificación y los criterios diagnósticos de las diferentes GM (Tabla 1) (International Myeloma Working Group, 2003). Recientemente se ha demostrado que existe un estado precursor de la amiloidosis AL (gammapatía monoclonal de significado incierto [GMSI]), el cual es detectable por laboratorio antes de la aparición clínica de la enfermedad, lo que podría potencialmente incrementar el diagnóstico precoz y mejora en el pronóstico de la misma (4).

Tabla 1. Clasificación de las gammapatías monoclonales (4).

I. Gammapatías monoclonales malignas
<p>A. Mieloma múltiple</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mieloma múltiple sintomático 2. Mieloma quiescente 3. Leucemia de células plasmáticas 4. Mieloma no secretor 5. Síndrome de POEMS (mieloma osteosclerótico)
<p>B. Plasmocitoma localizado</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Plasmocitoma óseo solitario 2. Plasmocitoma extramedular
C. Macroglobulinemia de Waldenström
D. Enfermedades de las cadenas pesadas y ligeras
E. Amiloidosis de cadenas ligeras
II. Gammapatía monoclonal de significado incierto
A. Gammapatía monoclonal idiopática (significado incierto)
B. Gammapatías monoclonales transitorias en contexto de inmunodepresión

Fuente : International Myeloma Working Group, 2003.

Manifestaciones Clínicas

Las características clínicas más comunes en el momento del diagnóstico son (6).

- Síndrome nefrótico con o sin insuficiencia renal.
- Miocardiopatía congestiva
- Neuropatía periférica sensitivomotora y / o autonómica.
- Hepatomegalia.

La fatiga y la pérdida de peso son síntomas de presentación extremadamente comunes, pero el diagnóstico de amiloidosis rara vez se

realiza hasta que aparecen síntomas relacionados con un órgano en particular. Aunque los depósitos de amiloide AL generalmente afectan a múltiples órganos, a menudo predomina la disfunción de un órgano particular (6).

Ciertos patrones de afectación de órganos (macroglia) pueden ser patognomónicos de la amiloidosis AL; sin embargo, el patrón de compromiso de los órganos con frecuencia no es diagnóstico y se superpone con otras formas de amiloide (no AL) (6).

Se observa afectación de la piel en 20% a 40% de los casos, lo cual es una clave para el diagnóstico precoz. También se producen espontáneamente petequias, placas purpúreas y equimosis o con un traumatismo leve. Estas lesiones proceden de la fragilidad de los capilares asociada con la infiltración de depósitos de amiloide en las paredes dérmicas y subcutáneas de los vasos sanguíneos. Las lesiones purpúricas se localizan, especialmente, en los párpados y en las regiones de flexuras y, generalmente, son la manifestación inicial de la enfermedad (2).

Es muy característico encontrar púrpura periorbitaria después del vómito, maniobra de Valsalva, espiración forzada durante pruebas espirométricas y proctoscopia. Las lesiones pueden regresar espontáneamente y recurrir unos meses después de la primera observación clínica (2).

La macroglia es la manifestación más sugerente y se produce en 20% de los casos, aproximadamente. La superficie de la lengua puede estar cubierta de pápulas o nódulos. La lengua agrandada de forma difusa puede producir indentaciones dentales en el borde lateral.

También es importante que puede asociarse con síndrome de apnea u ortopnea. También pueden existir en alguna parte de la lengua pápulas céricas, nódulos hemorrágicos, petequias y equimosis (2).

Las lesiones infiltrativas cutáneas son muy características: pápulas, nódulos o placas con aspecto céreo, lisas y no pruriginosas. Generalmente, tienen aspecto hemorrágico. También se distribuyen en las regiones flexulares,

como párpados, región retroauricular, cuello, axilas, ombligo, y en la región inguinal y anogenital. Pueden coalescer y formar áreas tumefactas grandes y dar una aparición facial leonina. Las lesiones nodulares en la piel perianal o en la mucosa vulvar pueden parecerse al condiloma. También pueden parecerse a xantomas. Pocas veces pueden tener un aspecto similar a la esclerodermia, afectan, principalmente, a la cara, manos y pies (2).

Pueden producirse lesiones bullosas en la piel o membranas mucosas, que proceden de depósitos en la dermis y que se asemejan a la porfiria cutánea tarda. También pueden observarse paquidermia del cuero cabelludo, alopecia, estrías subungueales y anoniquia y a veces son la única alteración dermatológica.

Como implica su nombre, la amiloidosis sistémica se caracteriza por el depósito de amiloide en varios órganos. Las manifestaciones renales y cardíacas son el principal determinante del pronóstico. La afectación cardíaca sintomática, especialmente insuficiencia cardíaca congestiva, se produce en 25% a 40%, aproximadamente, de los casos, que, generalmente, produce la muerte en menos de cinco años. Hay afección renal con síndrome nefrótico, aproximadamente, en 30% a 50% de los casos y puede progresar a hipertensión y a fallo renal grave con mal pronóstico. Se encuentra neuropatía periférica, principalmente, con disfunción de nervios sensoriales, aproximadamente, en 8% a 10% de los casos. Frecuentemente, se asocia con neuropatía autonómica en 15% de los casos y se manifiesta con hipotensión ortostática. Puesto que el amiloide se infiltra en muchos órganos, la hepatomegalia sin alteraciones enzimáticas importantes puede ser sorprendente en la presentación y se produce en más de la mitad de los casos. Igual que la esplenomegalia, puede complicarse por una rotura espontánea. Se produce depósito de amiloide frecuentemente a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, con disfagia, síndrome ulceroso, alteraciones de la motilidad gastrointestinal o malabsorción. La afectación de las glándulas salivares accesorias es casi siempre constante. En 16% de los casos se encuentran localizaciones articulares, especialmente, síndrome del túnel carpiano, que se observa en más de 25% de los casos. El depósito extenso de amiloide AL en los

músculos puede producir miopatía. Los músculos están totalmente indurados y, ocasionalmente, presentan nódulos. Finalmente, también se han descrito alteraciones óseas, tiroideas y oculares (2).

Se encuentran síndromes hemorrágicos, relacionados con alteraciones específicas de la coagulación, como el déficit de factor X, en 30% de los casos.

El amiloide AL puede depositarse en prácticamente todos los tejidos y órganos por lo que el espectro clínico es muy amplio. La mayoría de los pacientes (70%) tienen más de un órgano afectado. Los órganos más comúnmente afectados son el riñón y el corazón. Los criterios diagnósticos de afectación de órganos recogidos en el consenso hematológico de 2005 (actualizados en 2011) se exponen en la Tabla 2 (9).

De hecho en el 70% de los casos existe afectación renal con desarrollo de síndrome nefrótico e insuficiencia renal en la mitad de los casos. La afectación cardíaca ocurre aproximadamente en el 60% de los pacientes. El hígado se afecta en el 20% de los casos provocando hepatomegalia y colestasis hepática con expresión de niveles elevados de fosfatasa alcalina. La afectación del sistema nervioso autónomo está presente en el 20% de los pacientes con disautonomía y diarrea. La afectación del sistema nervioso periférico ocurre en el 18% de los pacientes. El depósito en tejidos blandos y submucosas produce macroglosia, síndrome del túnel carpiano, cuadros pseudo-oclusivos intestinales y ronquera por depósito laríngeo. La equimosis periorbitaria (15-20% de los pacientes) debida a la afectación microvascular y también a la alteración del factor X de la coagulación, se produce en el 15 al 20 % de los pacientes. Además pueden aparecer púrpura y fragilidad ungueal (9).

La afectación cardíaca merece especial atención, ya que determina el pronóstico de los pacientes, con una supervivencia media de 6 meses sin tratamiento(9).

Ciertos aspectos cardiológicos, previamente comentados, distinguen la amiloidosis AL de otras amiloidosis cardíaca (9):

- Bajos voltajes en electrocardiograma e imagen de pseudoinfarto: más frecuente en la amiloido
- Hipertrofia ventricular: aunque los grosores se encuentran menos aumentados que en la amiloidosis trastirretina, la alteración de la deformidad longitudinal en los segmentos basales es más precoz y más severa. Esto denota la toxicidad miocárdica del amiloide por cadenas ligeras.
- Realce tardío subendocárdico global en la resonancia magnética.
- Ausencia de captación del radiotrazador $^{99m}\text{TcDPD}$ o $^{99m}\text{Tc PYP}$ en la gammagrafía.
- Niveles más elevados de NT-proBNP y de troponina.

Tabla 2. Criterios diagnosticos de afectación orgánica en la Amiloidosis AL.(9)

Órgano	Síntomas	Pruebas	Criterios de afectación orgánica	Criterios de respuesta orgánica
Corazón	Disnea, edemas, presincope	ECG: bajos voltajes y poca progresión R en precordiales Eco: hipertrofia, disfunción diastólica, dilatación auricular. Baja deformidad longitudinal basal RNM: realce endocárdico difuso Aumento de NT proBNP y Troponina	Engrosamiento pared >12mm sin otra causa NT proBNP> 332 ng/L sin IR	Disminución grosor en 2 mm Mejoría 20% de la FEVI Mejoría de 2 clases funcionales si la basal era NYHA III-IV Descenso 30% de NT proBNP o >300 pg/L si el basal era>650 pg/L.
Riñón	Edema periférico, anasarca, orina espumosa	Proteinuria no específica, elevación discreta de creatinina Eco: aumento dimensiones renales, prominencia pirámides medulares, aumento ecogenicidad TAC: realce heterogéneo del contraste RNM: hipodensidad en T2 en áreas afectas	Orina de 24h >0.5gr/día con predominio de albúmina	Disminución al menos del 50% de la proteinuria (basal >0.5 gr/día) No empeoramiento del FG ni de Cr en un 25% sobre el basal.
Hígado	Dolor y distensión abdominal, hepatomegalia.	Aumento de FA, GGT, TP y TTPa prolongados, bajos niveles de factor X. Eco: hepatomegalia Fibroscan: >17kPa TAC: descenso de la atenuación hepática. RNM: aumento señal en T1	Hepatomegalia de >15 cm en ausencia de IC FA>1.5 veces el valor normal	Descenso del 50% del valor de la FA Descenso de la hepatomegalia en 2 cm.
Tejido laxo	Macroglosia, aumento de glándulas salivares, SAHS. Aumento de articulación	RNM articular: depósito que cubre la membrana sinovial, rellena los huecos subcondriales y se extiende al tejido periarticular mostrando con baja-intermedia señal en T1 y T2	Macroglosia, artropatía, claudicación, adenopatías Síndrome túnel carpiano	
Sistema nervioso	Parestesias, dolor, entumecimiento	ENG: polineuropatía axonal sensitivomotora	Clinica sensitivomotora simétrica en extremidades inferiores, equimosis periorbital	Mejoría de la velocidad conducción en ENG
Gastrointestinal	Diarrea, estreñimiento, náusea, dispepsia, hemorragia, malabsorción	Endoscopia, dilatación esófago, disminución peristaltismo Tránsito con bario: retención y tránsito entelencido, aumento difuso del grosor y disminución de las auras y rugosidades normales, obstrucción piloro TAC: engrosamiento de la pared estómago e intestino.	Síntomas y confirmación por biopsia	
Pulmón	Disnea y tos	TAC: Patrón intersticial, posibles nódulos y derrame pleural	Se precisa biopsia	

Cr: creatinina; ECG: electrocardiograma; ECO: ecocardiograma; ENG: electroneurograma; FA: fosfatasa alcalina; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG: filtrado glomerular; GGT: gamma glutamil transaminasa; IR: insuficiencia renal; RNM: resonancia magnética cardíaca; SAHS: síndrome de apnea e hipopnea del sueño; TAC: tomografía axial computarizada; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Fuente: A Consensus Opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, 2005.

Manifestaciones Histopatológicas

En la amiloidosis sistémica, las biopsias de piel demuestran que los depósitos de amiloide son extracelulares y se centran principalmente a lo largo de las glándulas sudoríparas; las fibrillas de colágeno de la dermis, en las paredes de los vasos sanguíneos, explican la fragilidad capilar y las lesiones purpúricas. Pueden encontrarse en la epidermis y también en los adipocitos de la hipodermis. En ausencia de lesiones cutáneas que indiquen la zona, pueden realizarse biopsias en cualquier sitio. Puede ser útil la biopsia rectal, gingival, de grasa subcutánea abdominal o renal. Debe destacarse que la biopsia de las glándulas salivares accesorias es una prueba muy específica y sensible que es positiva en casi 100% de los casos (2).

Patogenia

El precursor de la amiloidosis AL es una cadena ligera de una inmunoglobulina monoclonal, lambda o kappa, siempre ligada a la proliferación monoclonal de linfocitos B. La caracterización de las proteínas de las fibrillas de amiloide se basa en métodos inmunohistoquímicos que se llevan a cabo en biopsias profundas congeladas, mediante el uso de antisueros específicos dirigidos contra las cadenas kappa o lambda. Las cadenas ligeras de tipo lambda se han encontrado más frecuentemente que las de tipo kappa en los depósitos de AL. El cociente kappa/ lambda es aproximadamente el valor del segmento variable (VL), que es el inverso del observado en el mieloma múltiple sin amiloidosis o inmunoglobulina sérica normal. Por tanto, las cadenas lambda formarían más amiloide que las cadenas kappa y la transformación en amiloide se produciría a expensas de su VL. Desde este punto de vista, la amiloidosis de cadenas ligeras (AL) es parecida a la enfermedad de depósito de cadenas ligeras (LCDD) porque en ambas enfermedades se depositan fragmentos de la cadena ligera, incluido el dominio VL. La enfermedad de depósitos de la cadena ligera fue estudiada por Randall y col. En 1976. Sin embargo, los fragmentos de cadenas ligeras se depositan en agregados fibrilares (AL) o en cuerpos granulares densos (LCDD) (2).

El estudio de los mecanismos implicados en la génesis de estas patologías es muy difícil: depende parcialmente en la determinación de la secuencia de los genes que codifican los dominios variables de la inmunoglobulina participante, para buscar mutaciones específicas responsables de la modificación de las secuencias de aminoácidos. En la amiloidosis AL, el dominio variable de lambda (VL) es el principal constituyente pero no exclusivo de las fibrillas de amiloide (2).

2.4.1 Amiloidosis Localizada: limitada a órganos (5):

Se clasifica en :

- a) Síndromes hereditarios(Hemorragia cerebral con amiloidosis hereditaria tipo islandés o tipo danés)
- b) Amiloide periarticular, óseo y renal en pacientes sometidos a hemodiálisis crónica.
- c) Angiopatía amiloide cerebral y placas corticales en enfermedad de Alzheimer, demencia senil, síndrome de Down.
- d) Amiloidosis senil (corazón , articulaciones, vesículas seminales)
- e) Depósitos oculares (corneanos, conjuntivales)
- f) Amiloidosis endócrina (organos APUD, apudomas): en ancianos diabéticos insulino dependientes, insulinomas benignos del páncreas,
- g) Amiloidosis Nodular(piel, pulmón , tracto genital, tracto urinario)
- h) Amiloidosis Cutánea localizada primaria
- i) Amiloidosis Cutánea localizada secundaria: depósitos microscópicos secundarios a diversas lesiones cutáneas.

La amiloidosis AL puede ocurrir en una forma localizada que se identifica con mayor frecuencia en el tracto respiratorio superior, urogenital y gastrointestinal, la piel y la órbita. En tales circunstancias, las cadenas ligeras amiloidogénicas son producidas por un infiltrado focal sutil de células linfoplasmocitoides clonales dentro del mismo tejido que los depósitos de amiloide. Este tipo de amiloide es frecuentemente de carácter nodular, pero puede aparecer de manera bastante difusa en un tejido en particular cuando se asocia con un infiltrado más contiguo de células clonales. La naturaleza AL del amiloide localizado a menudo se puede confirmar

inmunohistoquímicamente o mediante análisis protonómico, pero es posible que no sea posible caracterizar las células clonales asociadas debido a su escasa naturaleza. La inmunoglobulina monoclonal no se puede detectar en el suero o la orina de la mayoría de los pacientes con amiloidosis localizada AL, incluso cuando se utilizan ensayos altamente sensibles. El curso de la enfermedad es relativamente benigno en la mayoría de los pacientes, pero en última instancia, puede producirse un daño grave en el órgano afectado. El tratamiento generalmente se limita a la intervención quirúrgica local de acuerdo con los síntomas (6).

2.4.2.1 Amiloidosis Cutánea Localizada (2)-

Características Clínicas

La amiloidosis cutánea se diferencia de la amiloidosis sistémica en que el depósito se localiza exclusivamente en la piel, sin que haya depósitos en los órganos internos.

Hay 3 tipos principales:

1. Amiloidosis liquenoide o papular
2. Amiloidosis macular
3. Amiloidosis nodular.

Amiloidosis Liquenoide

La edad de comienzo es variable y los pacientes presentan una erupción prurítica situada principalmente en las extremidades inferiores pero también en las superiores o en el tronco. Las lesiones individuales son pápulas lisas o hiperqueratósicas que pueden coalescer y formar placas pruríticas.^{12,30} La erupción es crónica y no responde a distintos tratamientos. El principal diagnóstico diferencial es el liquen plano (2).

Amiloidosis Macular

La amiloidosis macular y pigmentada se desarrolla fundamentalmente en mujeres entre 30 y 60 años y es más frecuente en algunas regiones

geográficas: Asia, cuenca mediterránea, América del Sur y América Central. Son parches escasamente delineados, hiperpigmentados y pruriginosos y se distribuyen principalmente en la parte superior de la espalda y en las extremidades. La erupción es prurítica y tiene evolución crónica.

Hay formas atípicas, como las variantes discrómica, ictiocítica, vitiliginosa o pseudonevus.

Se ha descrito una variante bifásica de la amiloidosis cutánea, en la cual las lesiones maculares se transformaron a lo largo de los años en placas liquenoides (2).

Manifestaciones Histopatológicas

Las grandes agrupaciones de amiloide se sitúan fundamentalmente en la dermis papilar en la forma liquenoide. Las aglomeraciones son más fragmentadas en la amiloidosis macular. Por lo general, la epidermis es papilomatosa y está hiperpigmentada(2).

Alrededor de los depósitos de amiloide hay numerosos linfocitos y fibroblastos, así como cuerpos coloidales o hialinos. Las estructuras anejas y los vasos sanguíneos no se invaden. En la microscopia electrónica se observa el aspecto característico fibrilar y lineal del amiloide (2).

Patogenia

La amiloidogénesis en las amiloidosis cutáneas localizadas primarias depende de varios factores. La epidermis participa en la patogenia de esta amiloidosis limitada a los órganos. Las observaciones histológicas, ultraestructurales y bioquímicas demuestran que los cuerpos hialinos observados en la epidermis proceden de la degeneración de los queratinocitos. Según Black estos cuerpos hialinos son la consecuencia de una tolerancia inmune que inhibe la lisis y la eliminación, lo que permite la transformación en amiloide. El proceso apoptótico origina la formación del depósito amiloide. Recientemente, la expresión de queratina se investigó inmunohistoquímicamente en tejidos con amiloidosis localizada fijados en

formalina y congelados con un panel de anticuerpos antiqueratina. Los depósitos de amiloide de la amiloidosis macular y liquénica reaccionaron con algunos anticuerpos antiqueratina (2).

Amiloidosis Nodular

Se revisa el lugar de la amiloidosis nodular cutánea primaria entre las amiloidosis cutáneas localizadas porque esta enfermedad se solapa en muchos factores con la amiloidosis sistémica AL (2).

Características Clínicas

Esta forma localizada de la amiloidosis cutánea es rara. Puede presentarse en forma de nódulos céreos o anetodérmicos que parecen bullas. El prurito es escaso o no existe. Como resultado de la involución del amiloide, el centro de las lesiones puede hacerse atrófico. A consecuencia de la fragilidad capilar, estas lesiones se ulceran y el trauma más mínimo produce hemorragia cutánea. Pueden producirse en el tronco, brazos, piernas, genitales y cara. Algunas lesiones pueden ser indistinguibles clínicamente de las encontradas en la amiloidosis AL sistémica. El diagnóstico de la amiloidosis cutánea nodular primaria se establece en la ausencia de proliferación de células plasmáticas clonales demostrable en médula ósea. Sin embargo, es necesario un seguimiento prolongado, puesto que de 15% a 50% de los pacientes que presentaban originalmente amiloidosis cutánea localizada desarrollaron amiloidosis sistémica (2).

Manifestaciones histopatológicas

Al contrario que en las otras amiloidosis cutáneas localizadas, los depósitos de amiloide se localizan en la dermis papilar y subpapilar, pero también en la dermis reticular y en el tejido subcutáneo, e infiltran las paredes de los vasos sanguíneos dermohipodérmicos y los apéndices dérmicos. Esta infiltración explica la fragilidad de los capilares y las conexiones entre la amiloidosis sistémica y la amiloidosis nodular. Se ven infiltrados focales de células plasmáticas alrededor del material depositado. En estudios inmunohistoquímicos se observa que los depósitos de amiloide son de tipo

AL, derivados de cadenas ligeras de inmunoglobulina y que no se marcan con anticuerpos antiqueratina (2).

Patogenia

La amiloidosis nodular es completamente diferente de la amiloidosis papular o macular porque los depósitos de amiloide son de tipo AL. Por tanto, esto indica que esta amiloidosis está relacionada con discrasia de células plasmáticas pero sin evidencias de paraproteína. Sin embargo, al contrario que en la amiloidosis AL sistémica, hay infiltrados de células plasmáticas. Con el uso de una metodología de reorganización de genes, algunos autores demostraron la clonalidad de las células plasmáticas productoras de amiloide en la piel de un paciente con amiloidosis nodular localizada sin reagrupación clonal de las células de la médula ósea del mismo paciente (2).

Debido a la clonalidad de las células plasmáticas productoras de amiloide, Breathnach consideró la amiloidosis nodular como un depósito nodular limitado al órgano, relacionado con un plasmocitoma cutáneo. De los pacientes con plasmocitoma cutáneo, 20% desarrollan un mieloma, pero la mayoría de las amiloidosis nodulares son puramente cutáneas. Bonnin y col. consideran la amiloidosis nodular primaria como una proliferación celular de células plasmáticas localizadas, con un bajo grado de malignidad pero que siempre son capaces de desarrollar una amiloidosis sistémica. Es necesario hacer un seguimiento prolongado, pero no se necesita tratamiento agresivo (2).

2.2 Demostración histológica de depósitos de amiloide y confirmación de tipo de fibrilla.

2.2.1 Definición de Biopsia: Procedimiento Diagnóstico que consiste en la extracción de una muestra de tejido obtenida por medio de Métodos cruentos para examinarla al microscopio (11).

2.2.2 Tipos de Biopsia:

- **Biopsia incisional:** Es la biopsia en la que se corta o se extirpa quirúrgicamente sólo un trozo de tejido, masa o Tumor. Este tipo de biopsia se utiliza más a menudo en los tumores de tejidos blandos como el cerebro, hígado, pulmón, riñón, para distinguir patología benigna de la maligna, porque estos órganos no se pueden extirpar, o porque la lesión es muy grande o difusa (11).
- **Biopsia excisional:** También se llama exéresis. Una biopsia es la extirpación completa de un órgano o un tumor, generalmente sin márgenes, que se realiza normalmente en quirófano bajo Anestesia general o local y con Cirugía mayor o menor respectivamente(11).
- **Biopsia por perforación o Punch:** También se llama punch. Es la biopsia de Piel, que se realiza con una cuchilla cilíndrica hueca que obtiene un cilindro de 2 a 4 milímetros, bajo anestesia local y un punto de sutura. Su finalidad es diagnóstica (11).
- **Punción aspiración con aguja fina (PAAF):** Es la biopsia obtenida mediante la punción con una aguja de escaso calibre conectada a una jeringa y la realización de una aspiración enérgica. Se obtiene generalmente células aisladas que se extienden sobre una laminilla. Más que una biopsia es una Citología. La PAAF suele utilizarse para obtener muestras de órganos profundos como el Páncreas y el Pulmón, guiadas por TAC o Ecografía. El inconveniente de la citología es que no es un diagnóstico de certeza (11).
- **Biopsia por punción con aguja gruesa:** También se llama core biopsia o tru-cut que se realiza mediante la obtención de biopsia con pistolas automáticas, que reduce las molestias en el paciente. Una vez que se coloca la aguja en posición de predisparo, guiada por palpación o prueba de imagen, se presiona el disparador y la parte interior de la aguja, que es la que succiona el tejido, se proyecta atravesando la

lesión y saliendo de ella con la muestra muy rápidamente. Precisa de anestesia local (11).

La demostración de la característica birrefringencia verde bajo luz polarizada cruzada después de la tinción con rojo Congo del tejido biopsiado sigue siendo el estándar de oro para confirmar la deposición de amiloide. Los nuevos tintes fluorescentes, como el ácido pentético tiofénico acético pentamérico conjugado (pFTAA), son prometedores para la identificación y la tipificación del depósito de amiloide. La biopsia de un órgano en el que se sospecha la presencia de amiloide es el método más común, pero existe un riesgo de sangrado, por lo que la biopsia debe considerarse solo si otros métodos no revelan depósitos de amiloide. Los depósitos microscópicos de amiloide están muy extendidos en las formas sistémicas de la enfermedad, y la aspiración de grasa abdominal es una alternativa simple e inocua de alto rendimiento a la biopsia de órganos diana. Un aspirado de grasa negativo no excluye la amiloidosis, y la biopsia de las glándulas salivales rectales o labiales son alternativas con una sensibilidad diagnóstica razonable (7).

La confirmación del tipo de fibrilla amiloide es crucial, ya que esto guiará la terapia. La inmunohistoquímica sigue siendo el método más ampliamente disponible para la tipificación de fibrillas. Su valor diagnóstico es muy alto en la amiloidosis AA y en la mayoría de los casos de amiloidosis ATTR, pero los resultados no son definitivos en muchos pacientes con amiloidosis AL. La microscopía inmunoelectrónica con anticuerpos de proteína antifibrilar marcada con oro es muy sensible pero de disponibilidad limitada. El método proteómico de análisis espectrométrico de masas del material amiloidótico es el nuevo estándar de oro para la tipificación de fibrillas. Este método implica microdissección con láser y captura de los depósitos teñidos con rojo del Congo desde una sección de tejido fija mediante un microscopio de captura por láser o el uso directo de muestras de aspirado de grasa seguido de digestión triptica y espectrometría de masas en tándem. Los algoritmos computarizados luego aparean los péptidos con una base de datos de referencia de proteínas. Esto es técnicamente difícil y requiere validación en

cada laboratorio antes del uso clínico "de rutina". La secuenciación de genes debe realizarse cuando existe alguna sospecha de amiloidosis hereditaria. Una base de datos en línea proporciona una lista actualizada de mutaciones amiloidogénicas y un resumen de los fenotipos asociados en la amiloidosis hereditaria (7).

2.2.3 Diagnóstico de Amiloidosis mediante Biopsia de glándula salival menor

La amiloidosis se puede definir como el depósito extracelular de la proteína fibrilar amiloide insoluble en una o más localizaciones del organismo y tejidos, condicionando alteraciones funcionales y estructurales según la localización e intensidad del depósito. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y la demostración de la presencia de la sustancia amiloide en los tejidos y el diagnóstico clínico no se suele establecer hasta que el proceso está muy avanzado. Para el diagnóstico de amiloidosis secundaria se ha propuesto el estudio histopatológico de muestras provenientes de diferentes órganos o tejidos como se son: riñón, hígado, bazo, mucosa rectal, tejido adiposo intestinal, tejido gingival y glándula salival menor. Como se encuentra descrito, la biopsia de glándula salival menor para diagnosticar amiloidosis es útil, además que es un procedimiento accesible y no requiere mayor cuidado como es el caso de una biopsia de riñón. Claro está que la amiloidosis es una enfermedad que dependiendo de qué órgano se encuentre afectado o cual sea la severidad de la infiltración de la proteína amiloide, proporcionará sensibilidad a la biopsia; de acuerdo con los antecedentes que un paciente pueda tener, se realizará un diagnóstico diferencial para descartar amiloidosis. Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis a nivel oral se pueden producir hasta en un 40% de las formas primarias, pero son raras en las secundarias, y extremadamente raras en las formas localizadas, habiéndose descrito en la literatura algún caso aislado de depósitos de material amiloide a nivel oral, como evidencia de la afectación sistémica. Para ello se deben tomar biopsias que nos llevarán al diagnóstico mediante la realización de un análisis histológico. El diagnóstico histológico de la amiloidosis se hace por biopsia, aunque existen otras técnicas histoquímicas, menos utilizadas, que permiten diferenciar el

amiloide de otras sustancias como son el violeta cristal o violeta de metilo que producen una fluorescencia secundaria con luz ultravioleta cuando se tinte con las tioflavinas ToS. El diagnóstico también puede confirmarse con el microscopio electrónico. Por esta razón, el grado de sensibilidad de una biopsia para amiloidosis estará directamente relacionado con el órgano afectado. Dentro del estudio realizado a los 60 pacientes que se hicieron las biopsias de glándula salival, solo 22 resultaron positivos a amiloidosis; pero encontramos que en algunos casos, aun siendo positivos a la biopsia por glándula salival, en 10 casos no fueron tomados en cuenta, es decir, de 22 muestras en sólo 12 el diagnóstico final fue de amiloidosis, y en 10 casos no se registró como diagnóstico final de amiloidosis. Otra observación es con respecto a los antecedentes de síndrome nefrótico: todos fueron negativos. Por otro lado, sabemos que la tinción utilizada para el diagnóstico para amiloidosis se basa principalmente en sus características tintoriales. La tinción más utilizada es la de rojo Congo; mientras que en el Servicio de Patología del Hospital, donde se realizó el trabajo, realizan la tinción con Cristal Violeta. Por tal razón, para el diagnóstico presuntivo de amiloidosis y la decisión de solicitar una biopsia de glándula salival menor para descartar amiloidosis, juega un papel importante el criterio clínico y los antecedentes de enfermedades para confirmar el diagnóstico (8).

2.2.4 Valor diagnóstico y pronóstico de la biopsia de tejido subcutáneo en pacientes con Amiloidosis Cardíaca (10).

La biopsia de tejido subcutáneo es un método confiable y seguro para evaluar la deposición de amiloide en pacientes con amiloidosis cardíaca. El subtipo amiloide podría distinguirse analizando el grado de deposición de amiloide en los vasos sanguíneos y el tejido adiposo. Además, nuestros datos mostraron que el depósito de amiloide en los vasos sanguíneos era un predictor de mal pronóstico (10).

En el presente estudio, la sensibilidad de la biopsia de tejido subcutáneo para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca fue del 79%. La sensibilidad informada de la aspiración del tejido adiposo abdominal subcutáneo para el

diagnóstico de amiloidosis fue del 75% al 88%. Por lo tanto, la sensibilidad de la biopsia de tejido subcutáneo es comparable a la de la aspiración del tejido adiposo abdominal subcutáneo. En comparación con la aspiración de tejido adiposo abdominal subcutáneo, la biopsia de tejido subcutáneo tiene ventajas para una observación más detallada porque el tejido biopsiado contiene dermis, vasos sanguíneos y tejido adiposo. De hecho, nuestro estudio demostró que es posible una evaluación separada de la deposición de amiloide dentro de los vasos sanguíneos y el tejido adiposo. Huang et al informaron una mayor sensibilidad diagnóstica para la deposición amiloide en la dermis, vasos sanguíneos, apéndices de la piel, además de tejido subcutáneo. Por lo tanto, la biopsia de tejido subcutáneo proporciona evidencia tisular detallada de depósito de amiloide en comparación con la aspiración de tejido de grasa abdominal subcutánea y proporciona un diagnóstico y valor pronóstico incrementales en pacientes con amiloidosis cardíaca (10).

Pacientes con depósito de amiloide en vasos sanguíneos de biopsia de tejido subcutáneo tuvo significativamente mayores niveles de BNP y disfunción diastólica en comparación con aquellos sin disfunción. Altos niveles de pro-BNP en la terminal N y disfunción diastólica son predictores establecidos de la cardiopatía cardíaca. El depósito de amiloide en los vasos sanguíneos refleja una condición clínica avanzada y tiene un valor pronóstico importante (10).

La amiloidosis refleja la gravedad de la enfermedad y predice una disminución de la supervivencia independiente de otros factores conocidos. Los datos mostraron que la deposición de amiloide en los vasos sanguíneos sugiere Amiloidosis AL y mal pronóstico (10).

Estas diferencias implican el depósito preferencial de fibrillas de amiloide en los vasos sanguíneos en la amiloidosis AL en comparación con la SSA (amiloidosis sistémica senil) y la amiloidosis familiar. Este estudio tiene ciertas limitaciones. Para evaluar el valor pronóstico adicional de la deposición de amiloide en los vasos sanguíneos, se requieren ajustes con

análisis multivariantes y estimaciones del subgrupo de Kaplan-Meier en pacientes con o sin un patrón restrictivo en el ecocardiograma. Sin embargo, no pudimos realizar estos análisis debido a la pequeña muestra. No mencionamos la especificidad de la biopsia de tejido subcutáneo porque no pudimos estimar la falsa positividad en nuestro criterio de diagnóstico clínico para la amiloidosis cardíaca. La definición del grado de amiloide utilizado en este estudio fue semicuantitativa; por lo tanto, no hubo un punto de corte claro. Se necesitan más estudios para determinar si el mismo grado de deposición de amiloide refleja la misma gravedad de la enfermedad o afinidad de deposición de amiloide entre los vasos sanguíneos y el tejido adiposo (10).

2.2.5 Sensibilidad diagnóstica de la Aspiración de Grasa Abdominal en la Amiloidosis Cardíaca

Las principales indicaciones de la aspiración con aguja fina del pániculo adiposo abdominal (AAFPAA) fueron: gammapatía monoclonal (34%), miocardiopatía (22%), insuficiencia renal (20%), neuropatía (8%), discrasia de células plasmáticas (6%) y otras afecciones (10%) (13).

De los 91 pacientes que se sometieron a AAFPAA, los resultados fueron los siguientes: 20 casos (22%) positivos; 62 casos (68%) negativos, ocho casos (9%) insuficientes para el diagnóstico; y un caso (1%) equivocado. De los 20 casos positivos, se realizaron biopsias de seguimiento en 11 casos, de los cuales seis fueron positivos y cinco fueron negativos para amiloide por Rojo Congo (CR). De los 62 casos negativos, se realizaron biopsias de seguimiento en 19 casos, 14 de los cuales fueron negativos y 5 positivos para amiloide por CR. Una biopsia de seguimiento en el único caso equívoco fue positiva para el amiloide por CR. 21 pacientes positivos para amiloide, en función de las biopsias iniciales o de seguimiento, se manejaron sintomáticamente sin ningún tratamiento específico para la amiloidosis. Un paciente, que fue tratado específicamente para la amiloidosis por melfalán y dexametasona, murió 1 semana después de la terapia. Tres pacientes con mieloma múltiple y amiloidosis fueron sometidos a quimioterapia (13).

Conclusión: las indicaciones clínicas primarias para AAFPAA para la amiloidosis son altamente variables. Un resultado AAFPAA a menudo no se considera clínicamente concluyente y es seguido por una mayor invasión. Llegamos a la conclusión de que las indicaciones clínicas primarias para AAFPAA para la amiloidosis son altamente variables. Un resultado de AAFPAA a menudo no se considera clínicamente concluyente y es seguido por otros procedimientos invasivos para detectar el amiloide (el 55% de nuestros casos positivos y el 31% de nuestros casos negativos de AAFPAA fueron rebiopsiados). La sensibilidad y especificidad estimadas de AAFPAA fueron de 75% y 92%, respectivamente. En general, la dependencia de los resultados de AAFPAA dependió del grado de sospecha clínica del médico tratante. Aunque en la mayoría de los casos el diagnóstico de amiloidosis no alteró las estrategias de tratamiento, un resultado positivo concluyente ayudó a descartar otras condiciones subyacentes como la causales (13).

Sensibilidad diagnóstica de la aspiración de grasa abdominal en la amiloidosis cardíaca (14).

Table 1 Diagnostic sensitivity of fat pad fine needle aspiration in different cardiac amyloidoses

Amyloid type	n	Number positive by Congo red staining	Diagnostic sensitivity (CI)
Systemic AL amyloidosis	216	181	84% (78–88%)
ATTRm	113	51	45% (36–54%)
Val122Ile	69	23	33%
Thr60Ala	21	14	67%
ATTRwt	271	42	15% (11–20%)

Systemic AL amyloidosis vs. ATTR amyloidosis, $P < 0.001$ (Chi square test). The combination of absence of amyloid on FPFNA and absence of a *TTR* mutation on gene sequencing, had a positive predictive value for ATTRwt in this series of 87% (CI 82–91%) and a negative predictive value of 81% (CI 75–86%).

Fuente: Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis, 2017.

3 Antecedentes Investigativos

Al revisar la literatura así como el Internet no se ha encontrado trabajos de investigación similares al tema planteado, sobre todo en nuestro país, pero sí existen algunos trabajos con técnicas e instrumentos similares en relación a métodos diagnósticos de Amiloidosis con mayor sensibilidad y especificidad a nivel internacional citándose los siguientes:

Autor: Inés Sayago Silva, 2017.

Título: “Amiloidosis AL Cardíaca Avanzada: Análisis de Estrategias Diagnósticas y Terapéuticas”

Resumen: El motivo de la realización de esta investigación es intentar aportar información relevante a cerca de la rentabilidad del diagnóstico histológico y de la eficacia de los regímenes terapéuticos actuales.

Para conocer los fundamentos de este trabajo es obligado exponer una revisión sobre la amiloidosis cardíaca, y más en concreto sobre la Amiloidosis AL. El pronóstico de los pacientes con amiloidosis cardíaca avanzada es infausto: en nuestra serie, el 23% falleció en menos de 1 mes desde el diagnóstico, y la mediana supervivencia fue algo inferior a 18 meses. Los predictores independientes de riesgo de eventos mayores (muerte y/o trasplante cardíaco) fueron la edad >70 años, un nivel sérico de NT-proBNP >8500 ng/L, y no utilización de bortezomib en el tratamiento. La sensibilidad de las biopsias de órganos o tejidos no afectados clínicamente (grasa abdominal, glándulas salivares, mucosa rectal, etc.) fue del 23%, mientras que la sensibilidad de las biopsias de órganos clínicamente afectados fue cercana al 100% (96% en la biopsia endomiocárdica y 100% en los otros órganos o tejidos). Se demostró una asociación, estadísticamente significativa, entre el número de biopsias necesarias para el diagnóstico y el tiempo transcurrido desde la sospecha clínica al diagnóstico histológico de confirmación. La realización de dos o más biopsias para la confirmación histológica supuso un retraso de 4,1 meses en el diagnóstico de certeza. En la muestra estudiada, el uso de bortezomib como parte del tratamiento, se relacionó con una mayor tasa de respuesta hematológica en general, y de respuesta hematológica completa en particular. Tras la exclusión de los pacientes trasplantados cardíacos, el

grupo tratado con bortezomib tuvo una mayor tasa de respuesta cardiaca (mejoría en NT-proBNP y/o de parámetros ecocardiográficos) que el grupo tratado con otros regímenes de tratamiento. La supervivencia libre de trasplante cardiaco en el grupo tratado con bortezomib fue mayor que la del grupo tratado con otros quimioterápicos (9).

Autor: David Sigifredo Saldarriaga Saltos; Erick Orlando Toro Villagómez, 2014.

Título: “Amiloidosis Cutánea Primaria y sus Características Histopatológicas como Determinantes de Afectación Sistémica en Usuarios Atendidos en el Subproceso de Consulta Externa Dermatológica del Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda, Enero-Octubre 2014”

Resumen: La amiloidosis cutánea primaria constituye una de las variables de amiloidosis, siendo una patología infrecuente pero que acarrea complicaciones sistémicas graves con pronósticos desfavorables en etapas tardías ha sido de nuestro interés realizar nuestro trabajo de titulación relacionando la amiloidosis cutánea primaria con las características histopatológicas como determinantes de afectación sistémica.

El estudio fue de tipo prospectivo descriptivo y fue posible gracias a la colaboración de los pacientes con amiloidosis cutánea primaria atendidos en el subproceso de consulta externa dermatológica en el Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda Enero –Octubre 2014.

Los resultados revelaron que la edad de presentación más frecuente es entre los 30 a 60 años y la aparición en menores de 30 años es poco frecuente, respecto al género fue mas frecuente en el sexo femenino, la forma más típica de amiloidosis fue la macular en un 51 % de los casos seguida de la forma liquenoide en el 41 % de los casos, las características histopatológicas revelaron apoptosis de Queratinocitos en la epidermis en un 56 % e incontinencia melanica en la dermis en un 46% de los casos.

Se llegó a la conclusión que la afectación sistémica más común es la afectación cardiaca provocando en la mayoría de los paciente insuficiencia cardiaca congestiva y en menor frecuencia se afecta el hígado y el riñón, se recomienda promover educación y entrenamiento en los sectores salud

acerca de la amiloidosis cutáneas y los efectos indeseables que producen a largo plazo , así mismo se motiva al personal médico para la realización de tratamiento respectivos lo más pronto posible para evitar complicaciones (12).

Autor: Luis Gerardo Rodríguez Lobato, 2018.

Título: “ Factores Pronósticos en Pacientes con Amiloidosis Sistémica por Cadenas Ligeras ”

Resumen: La incidencia de banda oligoclonal (BOC) en pacientes con amiloidosis sistémica AL tras el tratamiento de primera línea es más elevada que en los pacientes con Mieloma Múltiple. Dicho fenómeno humoral oligoclonal es más frecuente en los pacientes que alcanzan la remisión completa y su persistencia durante más de un año se asocia con un mejor pronóstico, incluso en pacientes con factores pronósticos adversos, lo que reflejaría una reconstitución inmune humoral más profunda.

La presencia de IP al diagnóstico tiene un impacto negativo sobre la supervivencia, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad, y podría ser un indicador pronóstico discriminatorio adicional. La recuperación de la IP un año tras el inicio del tratamiento constituye un marcador de supervivencia independiente a largo plazo.

La infiltración de células plasmáticas en médula ósea CPMO >10% en amiloidosis sistémica AL al diagnóstico se asocia a un mayor daño orgánico sistémico, particularmente a nivel cardíaco, y rara vez a una evolución a MM. El uso de nuevos fármacos podría superar este factor pronóstico negativo (4).

4. Objetivos

4.1. Identificar las características demográficas y hospitalarias de los pacientes que se atendieron en el servicio de medicina interna en consulta ambulatoria y en hospitalización del servicio de Medicina Interna del Hospital III Yanahuara.

- 4.2. Determinar el número y frecuencia de casos de pacientes atendidos con diagnóstico presuntivo de Amiloidosis que se les realizó el estudio histopatológico según género y tipo probable de amiloidosis.
 - 4.3. Determinar el número total de casos de pacientes con diagnóstico presuntivo de Amiloidosis y que el estudio histopatológico permitió el diagnóstico definitivo, así como determinar el número de casos que no se logró el diagnóstico definitivo con cuadro clínico sugestivo de Amiloidosis.
 - 4.4. Identificar los tipos histológicos biopsiados y técnicas de biopsia utilizadas para el estudio histopatológico de Amiloidosis.
 - 4.5. Establecer la relación que existe entre características clínicas de Amiloidosis, diagnóstico presuntivo, diagnóstico definitivo, tipo histológico biopsiado y técnica de biopsia para el estudio histopatológico de los pacientes atendidos en el servicio de Medicina Interna.
5. **Hipótesis**

Dado que los pacientes que presentan manifestaciones clínicas sugestivas de Amiloidosis tanto en su forma sistémica como localizada y que se considera dicha patología como diagnóstico presuntivo en su historia clínica, seguidamente se les debe realizar una biopsia de determinado órgano o tejido para llegar a un diagnóstico definitivo.

Es probable que los pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de Amiloidosis no se correlacionen en su mayoría de casos con el resultado del estudio histopatológico, dependiendo del tipo de órgano o tejido biopsiado y del tipo de biopsia empleada no permitiendo un diagnóstico definitivo que determine la presencia de la enfermedad para su posterior tratamiento.

II. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL

1. Técnicas, Instrumentos y materiales de verificación

VARIABLE	INDICADORES	TÉCNICA	INSTRUMENTO
Amiloidosis	Amiloidosis Sistémica	Observación Documental (Revisión de Historias Clínicas)	Ficha de recolección de datos
	Amiloidosis Localizada		
Estudio Histopatológico	Biopsia renal	Observación Documental (Revisión de Historias Clínicas)	Ficha de recolección de datos
	Biopsia de glándula salival		
	Biopsia de grasa periumbilical		
	Biopsia de mucosa rectal		
	Biopsia cardiaca		
Características demográficas y de atención hospitalaria	Genero	Observación Documental (Revisión de Historias Clínicas)	Ficha de recolección de datos
	Edad		
	Centro de atención hospitalaria		

2. Campo de Verificación

2.1 Ubicación Espacial

El ámbito del proyecto tiene por ubicación geográfica al departamento de Arequipa, dentro de las instalaciones del Hospital III Yanahuara-Essalud que pertenece al territorio nacional en la región sur del país.

2.2 Ubicación Temporal

La investigación es de carácter general, coyuntural y se ejecutará el presente año académico 2019.

2.3 Unidades de estudio

2.3.1 Población

La Población está constituida por los pacientes que acudieron al servicio de Medicina Interna del Hospital III Yanahuara sean por consulta ambulatoria y hospitalización con un probable diagnóstico de Amiloidosis

2.3.2 Muestra

No será necesario considerar una muestra por ser la población una cifra manejable para la verificación.

2.3.3 Criterios de Inclusión

En el presente estudio fueron incluidos los pacientes adultos que recibieron atención medica en el servicio de medicina interna tanto en consulta ambulatoria y en hospitalización con el diagnóstico presuntivo de Amiloidosis y en quienes se realizó el estudio histopatológico para lograr el diagnóstico definitivo durante el año 2019.

2.3.4 Criterios de Exclusión

Se excluyeron los pacientes atendidos en el servicio de medicina interna con el diagnóstico presuntivo de Amiloidosis y que no se les realizó el estudio histopatológico respectivo.

3. Estrategia de recolección de datos

3.1 Organización

Para la elaboración de la investigación, el proponente basará la ejecución en la coordinación con la institución respectiva, aplicando el proceso siguiente:

- Coordinación con el Director del Hospital III Yanahuara – Essalud.
- Coordinación con el Jefe de Departamento del Servicio de Medicina.
- Coordinación con el Jefe de Servicio de Medicina Interna.
- Revisión de las historias clínicas de los pacientes con el diagnóstico presuntivo de Amiloidosis tanto en los documentos físicos como historias clínicas digitales en el Sistema de Gestión de Salud de Essalud (SGSS)
- Aplicación del instrumento a los trabajadores en sus puestos de trabajo, de manera directa, que no demande utilizar demasiado tiempo, toma de fotografías y llenado de ficha estructurada.
- Una vez revisadas las historias clínicas físicas y digitales se procederá al llenado de fichas de recolección de datos que serán procesadas en una matriz de sistematización.
- La matriz de sistematización servirá de base para la confección de cuadros estadísticos, para interpretar los resultados y llegar a conclusiones que permitan verificar la hipótesis planteada.

3.2 Recursos

Los recursos que serán necesarios en el proceso de investigación serán asumidos íntegramente por el proponente, y consistirá en lo siguiente:

- Recursos Humanos**
 - × Investigador
 - × Asesor de Tesis

- × Historias Clínicas físicas y digitales del SSGS.
- × Asesor estadístico para procesar la información.

Recursos materiales

- × Laptop e impresora
- × Material de oficina
- × Autorización y acceso al archivo de historias clínicas físicas y del SSGS.
- × Servicios de fotocopiado, espiralado, impresiones.

3.3 Validación de los instrumentos

El instrumento confeccionado, será sometido a una prueba de validación a 10 pacientes que se atendieron en el servicio de medicina interna, cuya información será procesada para determinar la efectividad en la aplicación de las fichas estructuradas, para posteriormente realizar los ajustes respectivos para la aplicación del instrumento definitivo en todo el universo propuesto en la investigación.

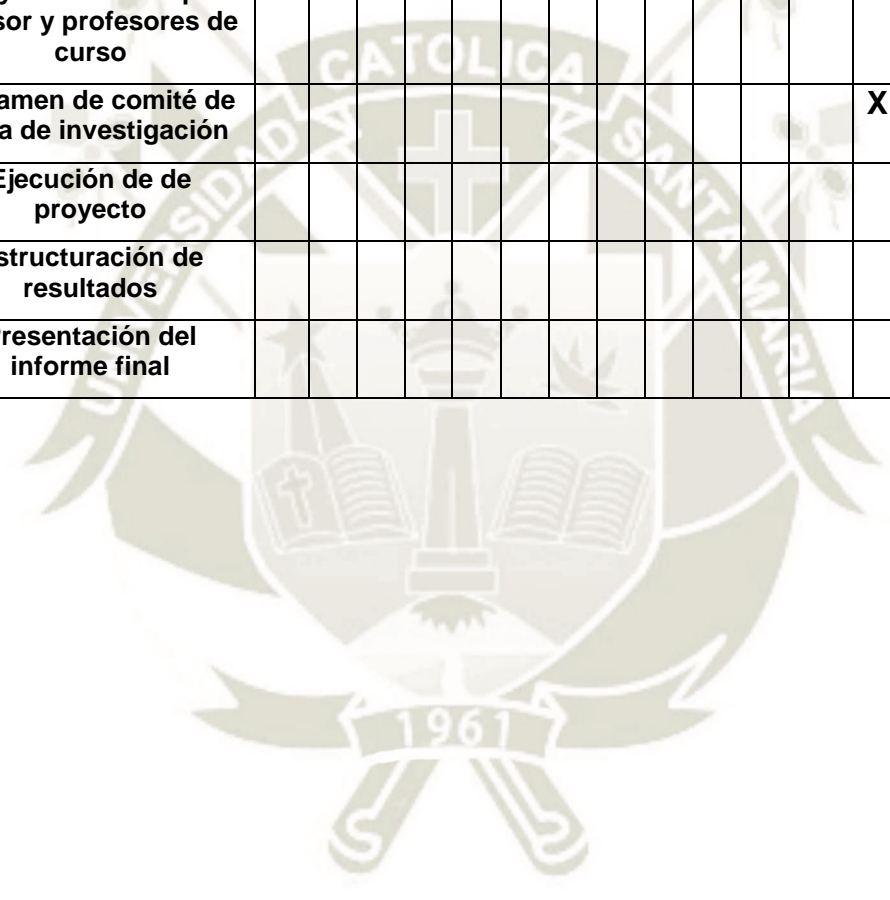
3.4 Criterios para el manejo de resultados

Se empleará estadística descriptiva con distribución de frecuencias y medidas de tendencia central y para establecer la relación de variables se utilizará la prueba estadística Chi cuadrado.

Para el manejo de resultados, se ha planteado identificar la fuente de los datos y cuadros estadísticos como **AMYLOID 2019**, como identificadorio de la elaboración propia de la matriz de sistematización para la tesis ***“Correlación clínica e histopatológica de Amiloidosis de los pacientes del servicio de medicina interna del Hospital III Yanahuara-Essalud, Arequipa 2019”***.

III. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Tiempo Año 2019 Actividades	MARZO				ABRIL				MAYO				JUNIO				
	1	2	4	5	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	
Búsqueda bibliográfica de problema de investigación	X	X	X	X													
Sistematización bibliográfica					X	X	X										
Redacción de Proyecto							X	X	X								
Aprobación de proyecto de tesis por Asesor y profesores de curso										X	X	X					
Dictamen de comité de ética de investigación													X	X			
Ejecución de de proyecto															X		
Estructuración de resultados															X	X	
Presentación del informe final																X	





ANEXO N° 1
INSTRUMENTOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Lugar de Atención en Medicina Interna, Hospital III Yanahuara Fecha : _____

Consulta ambulatoria _____ Hospitalización _____

I. Amiloidosis:

1. Edad: _____

2. Sexo: M _____ F _____

3. Diagnóstico Presuntivo de Amiloidosis

• Amiloidosis Sistémica: _____

• Amiloidosis Localizada : _____

4. Afectación de órganos (forma de afectación):

• Afectación hepática _____

• Afectación renal _____

• Afectación de SNC _____

• Afectación cardiaca _____

• Afectación pulmonar _____

• Otra Afectación _____

5. Probabilidad de Diagnóstico de Amiloidosis

• Amiloidosis Probable SI _____ NO _____

• Amiloidosis No Probable SI _____ NO _____

II. Estudio Histopatológico

1. Órgano o tejido biopsiado

• Biopsia renal : _____

• Biopsia de glándula salival : _____

- Biopsia de grasa periumbilical : _____
- Biopsia de mucosa rectal: _____
- Biopsia cardiaca: _____

2. Tipo de Biopsia:

- Biopsia Incisional : _____
- Biopsia por Punch: _____
- Punción aspiración con aguja fina: _____
- Otra: _____

3. Confirmación histopatológica:

- Amiloidosis con confirmación histopatológica _____
- Amiloidosis sin confirmación histopatológica _____

IV. BIBLIOGRAFÍA

1. Teresa Cibeira. Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Hematológica*. 2011;96:6
2. Gonzalo Calero-Hidalgo y María Elena Vera-Gordillo. Amiloidosis de compromiso cutáneo. *Dermatol Perú*. 2012;22:7
3. María Isabel Barboza Llanos. Amiloidosis. Lima: Universidad Ricardo Palma; 2011.
4. Luis Gerardo Rodríguez Lobato. Factores pronósticos en pacientes con amiloidosis sistémica por cadenas ligeras. Tesis para optar el grado de Doctor en Medicina. Barcelona. España: Universidad de Barcelona. 2018
5. Yamile Alejandra Llahyah. Amiloidosis Cutánea localizada. Monografía Postgrado Dermatología. Universidad Nacional de Rosario. 2010
6. Julian D. Gillmore, Ashutosh Wechalekar, Jenny Bird, Jamie Cavenagh, Stephen Hawkins, Majid Kazmi, Helen J. Lachmann, Philip N. Hawkins and Guy Pratt Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *British Journal of Haematology*; 2015, 168:207–218
7. Ashutosh D Wechalekar, Julian D Gillmore, Philip N Hawkins. Systemic amyloidosis. *www.thelancet.com*. 2015; [http://dx.doi.org/10.1016/S01406736\(15\)01274-X](http://dx.doi.org/10.1016/S01406736(15)01274-X).
8. Jhames Iván Oré De La Cruz .Diagnóstico de Amiloidosis mediante biopsia de glándula salival menor . *Kiru* ;2006:3,4.
9. Inés Sayago Silva. Amiloidosis AL Cardíaca Avanzada: Análisis de Estrategias Diagnósticas y Terapéuticas. Tesis ara optar el grado de Doctor. Madrid. España. Universidad Autónoma de Madrid. 2017.
10. Seiji Takashio, MD, Yasuhiro Izumiya, MD, PhD, Masatoshi Jinnin, MD, PhD, Megumi Yamamuro, MD, PhD, Sunao Kojima, MD, PhD, Hironobu Ihn, MD, PhD, and Hisao Ogawa, MD, PhD. Diagnostic and Prognostic Value of Subcutaneous Tissue Biopsy in Patients With Cardiac Amyloidosis. *www.ajconline.org*. 2012; <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.059> .
11. Ecured. Enciclopedia cubana. 2019. <https://www.ecured.cu/Biopsia>
12. David Sigifredo Saldarriaga Saltos, Erick Orlando Toro Villagómez. “Amiloidosis Cutánea Primaria y sus Características Histopatológicas como

Determinantes de Afectación Sistémica en Usuarios Atendidos en el Subproceso de Consulta Externa Dermatológica del Hospital Dr. Verdi Cevallos Balda, Enero - Octubre 2014". Tesis para optar el Título de Médico Cirujano. Manabí, Ecuador. Universidad Técnica de Manabí; 2014.

13. M. Ali Ansari-Lari, M.D., Ph.D. and Syed Z. Ali, M.D. Fine-Needle Aspiration of Abdominal Fat Pad for Amyloid Detection: A Clinically Useful Test ? Diagnostic Cytopathology, 2004; Vol 30: 3.
14. Candida Cristina Quarta, Esther Gonzalez-Lopez, Janet A. Gilbertson, Nichola Botcher. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. European Heart Journal. 2017.

