



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON
POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA HEREDITARIA
POR TRANSTIRETINA, USANDO LA PRUEBA
CUANTITATIVA SENSITIVA EN UN CENTRO DE
INVESTIGACIÓN ELECTROFISIOLÓGICA EN LA
CIUDAD DE BOGOTÁ**

Jairo Fernando Lasso Benavides

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Física y Rehabilitación
Bogotá, Colombia
2022

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES CON
POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA HEREDITARIA POR
TRANSTIRETINA, USANDO LA PRUEBA CUANTITATIVA
SENSITIVA EN UN CENTRO DE INVESTIGACIÓN
ELECTROFISIOLÓGICA EN LA CIUDAD DE BOGOTÁ**

Jairo Fernando Lasso Benavides

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Medicina Física y Rehabilitación

Director:

Doctor Edicson Ruiz Ospina

Línea de Investigación:

Estudio electrofisiológico de fibra pequeña

COL0067629

Grupo de Investigación:

CIFEL (Centro de Investigación en Fisiatría y Electrodiagnóstico)

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Física y Rehabilitación

Bogotá, Colombia

2022

A mis padres María Luisa y Jairo por la vida entera. A la mujer de mi vida, mi esposa Anita por ser mi fuerza diaria y mi amor infinito. A mis adorados hijos Sofía y Simón, las historias más bonitas de mi existencia. A mis hermanos Mario, Danny y Cristian por su apoyo y complicidad permanente. A mis ángeles en la tierra, mis incondicionales abuelas Esther y Ana María. A toda mi familia. A mis amigos y amigas. A los y las residentes que están y a los que vienen en camino.

A la memoria de Julián Lasso Garzón.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Jairo Fernando Lasso Benavides

Fecha 18/01/202

Agradecimientos

A Edicson Ruiz Ospina, Fernando Ortiz Corredor, Jorge Arturo Díaz Ruiz, Juan Camilo Mendoza Pulido y Sandra Milena Castellar Leones, docentes y médicos especialistas en Medicina Física y Rehabilitación de la Universidad Nacional de Colombia por sus consejos y orientación en el desarrollo de este trabajo.

A Carolina Gómez, Sandra Cortes, Julián Caro, Harold Acosta y Cristian Rojas, médicos residentes de Medicina Física y Rehabilitación en la Universidad Nacional de Colombia, por su colaboración y asesoría en cada paso del proyecto.

Resumen

Caracterización de Pacientes con Polineuropatía Amiloidótica Hereditaria por Transtiretina, Usando la Prueba Cuantitativa Sensitiva en un Centro de Investigación Electrofisiológica en la Ciudad de Bogotá

Introducción: La amiloidosis hereditaria por transtiretina (hATTR) es una condición genética rara caracterizada por la polineuropatía de fibra pequeña, que causa síntomas como dolor neuropático y disautonomías.

Metodología: Investigación retrospectiva de casos que examina la correlación entre la variante genética de la hATTR, los umbrales de la prueba cuantitativa sensitiva, los puntajes de las escalas Norfolk QOL y COMPASS 31. Se recolectaron datos de pacientes en el centro de investigación en fisiatría y electrodiagnóstico (CIFEL) en la ciudad de Bogotá y se realizó un análisis estadístico no paramétrico de Spearman.

Resultados: 11 pacientes con polineuropatía amiloidótica hereditaria por transtiretina (hATTR-PN) en Colombia mostraron que la variante genética más frecuente fue ATTRVal142Ile, se encontraron alteraciones del QST en 5 pacientes, síntomas disautonómicos en el 90,6% y compromiso cardíaco en el 72,9%. Se encontraron correlaciones significativas entre las escalas de valoración y los umbrales del QST.

Discusión: El perfil clínico en el país coincide con la literatura mundial. Altos puntajes en las escalas de valoración asocian alteraciones en el QST.

Conclusión: Existe un incremento en la prevalencia de ATTR en Colombia, con la evidencia de correlaciones estadísticamente significativas entre las escalas Norfolk y COMPASS 31 y los umbrales del QST. La prueba cuantitativa sensitiva se ha demostrado como un método útil para el diagnóstico, seguimiento y monitoreo de esta neuropatía.

Palabras clave: *Polineuropatía amiloidótica hereditaria por transtiretina, Prueba cuantitativa sensitiva, Fibra pequeña*

Abstract

Characterization of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloid Polyneuropathy Using Quantitative Sensory Testing at an Electrophysiological Research Center in Bogotá

Introduction: Hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR) is a rare genetic condition characterized by small-fiber polyneuropathy, causing symptoms such as neuropathic pain and dysautonomias.

Methodology: Retrospective case study examining the correlation between hATTR genetic variant, quantitative sensory testing thresholds, Norfolk QOL scale scores and COMPASS 31 scores. Data was collected from patients at the Center for Research in Physical Medicine and Electrodiagnosis (CIFEL) in the city of Bogota and a non-parametric Spearman statistical analysis was performed.

Results: 11 patients with hereditary amyloidotic polyneuropathy due to transthyretin (hATTR-PN) in Colombia showed that the most frequent genetic variant was ATTRVal142Ile, QST alterations were found in 5 patients, autonomic symptoms in 90.6% and cardiac involvement in 72.9%. Significant correlations were found between the assessment scales and the QST thresholds.

Discussion: The clinical profile in the country coincides with the world literature. High scores on the assessment scales associate with changes in the QST.

Conclusion: There is an increase in the prevalence of ATTR in Colombia, with evidence of statistically significant correlations between the Norfolk and COMPASS 31 scales and the QST thresholds. Quantitative sensory testing has been shown to be a useful method for the diagnosis, monitoring, and monitoring of this neuropathy.

Keywords: *Hereditary transthyretin amyloid polyneuropathy, Quantitative Sensory Testing, Small Fiber*

Contenido

	Pág.
1. Polineuropatía amiloidótica hereditaria por transtiretina	2
1.1. Epidemiología	4
1.2. Aspectos genéticos	4
1.3. Fisiopatología	7
1.4. Manifestaciones clínicas	9
1.5. Diagnóstico	11
1.6. Medidas de compromiso sistémico y deterioro funcional	13
1.7. Abordaje terapéutico	16
1.7.1. Terapia sintomática.	17
1.7.2. Trasplante hepático.	18
1.7.3. Estabilizadores de la transtiretina.	19
1.7.4. Silenciadores del gen de la transtiretina.	20
2. La fibra nerviosa pequeña	23
2.1. Tipos de fibras nerviosas y sus funciones	23
2.2. Neuropatía de fibra pequeña	25
2.2.1. Aproximación diagnóstica.	28
2.2.2. Escalas de valoración y seguimiento.	31
2.2.3. Métodos diagnósticos.	37
2.3. Prueba cuantitativa sensitiva	39
3. Justificación y pregunta de investigación	45
4. Objetivos	46

4.1. Objetivo general	46
4.2. Objetivos específicos	46
5. Metodología	47
5.1. Tipo de estudio	47
5.2. Hipótesis	47
5.3. Población y muestra	47
5.3.1. Marco muestral accesible.	47
5.3.2. Muestreo.	48
5.3.3. Tamaño muestral.	48
5.4. Criterios de inclusión	48
5.5. Criterios de exclusión	48
5.6. Definición operacional de las variables	48
5.7. Instrumentos para recolección de la información	51
5.8. Plan de análisis de la información	51
5.9. Limitaciones del estudio	51
6. Resultados	52
6.1. Estadística descriptiva	52
6.2. Correlaciones	74
6.2.1. Umbrales vibratorios miembros superiores.	74
6.2.2. Umbrales vibratorios miembros inferiores.	75
6.2.3. Umbrales térmicos miembros superiores.	76
6.2.4. Umbrales térmicos fríos miembros inferiores.	76
6.2.5. Umbrales de dolor intermedio HP 5.0 miembros superiores.	76
6.2.6. Umbrales de dolor intermedio HP 5.0 miembros inferiores.	76
6.2.7. Umbrales de dolor inicial HP 0.5 miembros superiores.	77
6.2.8. Umbrales de dolor inicial HP 0.5 miembros inferiores.	78
7. Discusión	79
8. Conclusiones	84

Contenido	X
<hr/>	
9. Consideraciones éticas	85
10. Conflictos de intereses	86
11. Bibliografía	87

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1: <i>Compromiso multisistémico en la amiloidosis hereditaria por transtiretina</i>	3
Figura 2: <i>Valores de prevalencia hATTR-PN extraídos por millón de población general (1M).</i>	5
Figura 3: <i>Porcentaje de distribución por sexo de los pacientes con hATTR.</i>	53
Figura 4: <i>Umbrales vibratorios y SD en QST de pacientes con hATTR,</i>	57
Figura 5: <i>Ejemplo ilustrativo de un resultado anormal en la prueba vibratoria del QST (paciente 8).</i>	58
Figura 6: <i>Umbrales térmicos fríos y SD.QST de pacientes con hATTR,</i>	60
Figura 7: <i>Ejemplo ilustrativo de un resultado anormal en la prueba térmica fría del QST (paciente 1).</i>	62
Figura 8: <i>Umbrales dolor inicial HP 0.5 y SD del QST de pacientes con hATTR,</i>	64
Figura 9: <i>Ejemplo de un resultado anormal en la prueba dolor inicial HP 0.5 QST (paciente 5).</i>	65
Figura 10: <i>Umbrales dolor intermedio HP 5.0 y SD del QST de pacientes con hATTR...</i>	67
Figura 11: <i>Ejemplo de un resultado anormal en la prueba dolor intermedio HP 5.0 (paciente 5).</i>	69
Figura 12: <i>Puntajes de la escala compuesta de síntomas autonómicos de los pacientes con hATTR.</i>	70
Figura 13: <i>Puntajes de la escala Norfolk y sus dominios de los pacientes con hATTR...</i>	72
Figura 14: <i>Correlación de la sensibilidad vibratoria del miembro inferior con el puntaje total de la escala Norfolk</i>	76
Figura 15: <i>Correlación de la sensibilidad dolor inicial HP 0.5 de miembros superiores con el puntaje total de la escala COMPASS 31</i>	78

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1: <i>Diagnósticos erróneos frecuentes en amiloidosis hereditaria por transtiretina.</i> .	14
Tabla 2: <i>Tipos de fibras nerviosas y sus características.</i>	24
Tabla 3: <i>Principales causas primarias y secundarias de la neuropatía de fibra pequeña.</i>	26
Tabla 4: <i>Cuestionario DN4.</i>	29
Tabla 5: <i>Principales síntomas sugestivos de neuropatía de fibra pequeña.</i>	30
Tabla 6: <i>Categorización de las variables.</i>	49
Tabla 7: <i>Edad, medidas antropométricas y tiempo entre síntomas y diagnóstico de pacientes con hATTR.</i>	52
Tabla 8: <i>Variantes genéticas TTR (NM 000371.3) en pacientes con hATTR.</i>	54
Tabla 9: <i>Características acerca de la afectación familiar en pacientes con hATTR.</i>	54
Tabla 10: <i>Estudios electrofisiológicos y compromiso cardíaco en pacientes con hATTR.</i>	55
Tabla 11: <i>Manejo farmacológico en pacientes con hATTR.</i>	55
Tabla 12: <i>Estadística descriptiva de los umbrales vibratorios en el QST en pacientes con hATTR.</i>	56
Tabla 13: <i>Estadística descriptiva de los umbrales térmicos fríos en el QST en pacientes con hATTR.</i>	60
Tabla 14: <i>Estadística descriptiva de los umbrales de dolor inicial HP 0.5 en el QST en pacientes con hATTR.</i>	63
Tabla 15: <i>Estadística descriptiva de los umbrales de dolor intermedio HP 5.0 en el QST en pacientes con hATTR.</i>	67
Tabla 16: <i>Estadística descriptiva de la escala COMPASS 31 en pacientes con hATTR.</i>	70
Tabla 17: <i>Estadística descriptiva de la escala Norfolk en pacientes con hATTR.</i>	71
Tabla 18: <i>Correlaciones de percentiles de umbrales vibratorios miembros inferiores y escalas Norfolk y COMPASS 31.</i>	75

Tabla 19: *Correlaciones de percentiles de umbrales de dolor inicial HP 0.5 en miembros superiores y escalas Norfolk y COMPASS 31..... 77*

Lista de abreviaturas

Abreviatura	Termino
<i>TTR</i>	Transtiretina
<i>hATTR</i>	Amiloidosis hereditaria por transtiretina
<i>hATTR-PN</i>	Polineuropatía amiloidótica hereditaria por transtiretina
<i>hATTR-CM</i>	Miocardopatía amiloidótica hereditaria por transtiretina
<i>QST</i>	Prueba cuantitativa sensitiva
<i>JND</i>	Diferencias mínimas notables
<i>SD</i>	Desviación estándar
<i>HP 0.5</i>	Dolor inicial inducido por calor
<i>HP 5.0</i>	Dolor intermedio inducido por calor
<i>NIS</i>	Puntaje de deterioro de la neuropatía
<i>COMPASS</i>	Puntuación compuesta de síntomas autonómicos
<i>Norfolk QOL-DN</i>	Cuestionario de calidad de vida en la neuropatía diabética de Norfolk
<i>CIFEL</i>	Centro de investigación en fisiatría y electrodiagnóstico
<i>EMG</i>	Electromiografía

Introducción

La polineuropatía amiloidótica hereditaria por transtiretina (hATTR-PN) es una enfermedad genética rara, multisistémica y con una progresión heterogénea y agresiva que termina con un desenlace mortal. La prevalencia mundial estimada es aproximadamente de 38000 casos (Schmidt et al., 2018).

La producción defectuosa de la proteína transtiretina es secundaria a una mutación en el gen que la codifica. En más del 50% de los casos se sustituye metionina por valina en la posición 30. Dicha alteración, conduce a su acumulación en forma de material amiloide en el espacio extracelular de diversos tejidos.

El fenotipo más común ocasiona tempranamente el compromiso de las fibras pequeñas con disfunción somática y autonómica del sistema nervioso periférico ocasionando inicialmente dolor neuropático y síntomas disautonómicos, los cuales ayudan a diferenciar esta enfermedad de otras polineuropatías de inicio en adultos.

Cabe resaltar que existen diferentes métodos para evaluar la fibra pequeña, así como también que son alteraciones multifactoriales las que pueden conducir a su deterioro. Entre las causas secundarias de la polineuropatía de fibra pequeña están las de origen metabólico, infeccioso, autoinmune, tóxico, entre otras.

En este trabajo se revisarán diferentes aspectos concernientes a la hATTR-PN. El objetivo es establecer el perfil clínico en estos pacientes, usando escalas de medición del compromiso autonómico, escalas de calidad de vida y el análisis cuantitativo sensitivo. Se pretende identificar la importancia que tiene el uso de la prueba cuantitativa sensitiva como método objetivo para obtener una caracterización más completa del compromiso de la fibra pequeña y destacar su aplicación como medida de resultado, diagnóstico y seguimiento en estas patologías.

1. Polineuropatía amiloidótica hereditaria por transtiretina

La amiloidosis hereditaria por transtiretina es una enfermedad genética rara de aparición en adultos, ocasionada por una mutación en el gen que codifica esa proteína plasmática. La transtiretina aberrante se acumula en el espacio extracelular en forma de material amiloide que interfiere con la señalización entre las células. Es una alteración sistémica que clásicamente afecta en esencia al sistema nervioso periférico además de asociar repercusiones importantes en otros sistemas como por ejemplo, el cardiovascular (Adams et al., 2019).

De acuerdo al compromiso clínico predominante se han descrito dos formas de la enfermedad. La primera se destaca por la afectación de los nervios periféricos que involucra tanto a la modalidad somática como autonómica y que se ha sido denominada polineuropatía amiloidótica hereditaria por transtiretina (hATTR-PN), una segunda forma hace relación al compromiso cardíaco con afectación de la funcionalidad del miocardio y se conoce como miocardiopatía amiloidótica hereditaria por transtiretina (hATTR-CM). Anteriormente estas formas clínicas se conocían como polineuropatía amiloide familiar y miocardiopatía amiloide familiar respectivamente (Luigetti et al., 2020).

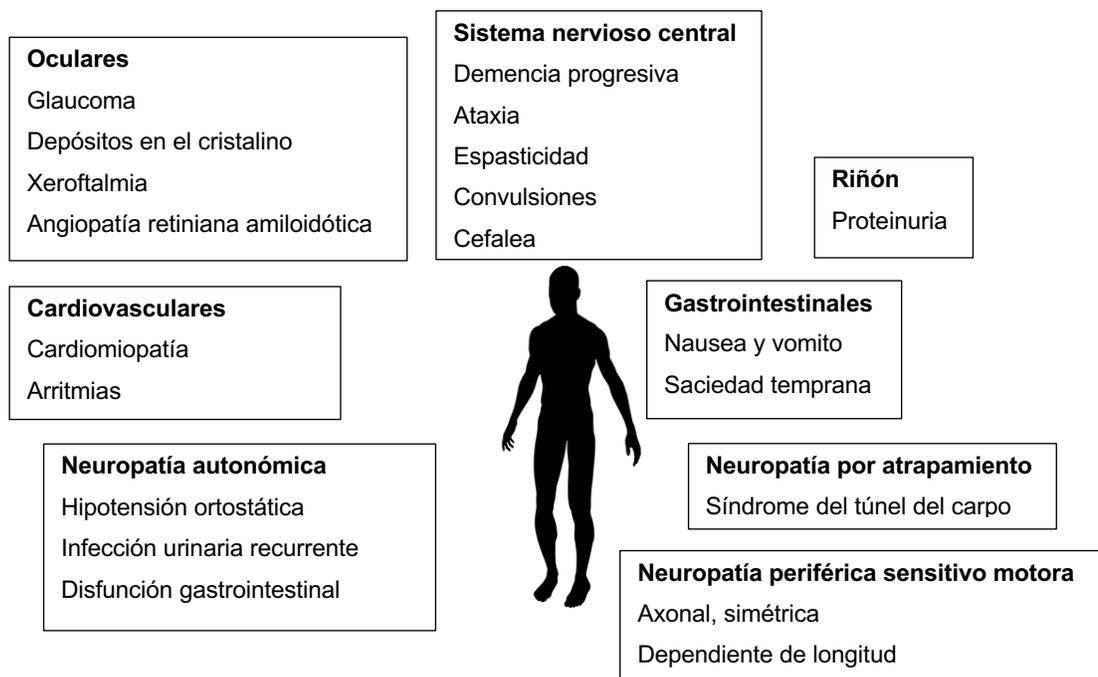
Cabe destacar que la mayoría de los pacientes afectados por la enfermedad presentan manifestaciones neurológicas y cardíacas en grados variables, así mismo, en el contexto de una enfermedad sistémica y heterogénea se destacan las afectaciones en oculares, renales, intestinales, hepáticas, esplénicas, cutáneas, pulmonares y del sistema nervioso

central (Saraiva et al., 2012). La figura 1, ilustra de manera práctica las principales afectaciones por sistemas que puede presentar la enfermedad.

De igual manera, en el proceso normal de envejecimiento y debido a fallas en la regulación de la transcripción genética, pueden encontrarse formas anormales de la transtiretina ocasionando una forma salvaje de la enfermedad (hATTR-wt) que se caracteriza por el predominio del compromiso cardiaco, anteriormente conocida como amiloidosis cardiaca senil (Luigetti et al., 2020).

El compromiso de las fibras somáticas y autonómicas del sistema nervioso periférico por la enfermedad termina ocasionando su destrucción, tanto por la afectación directa de las estructuras nerviosas como de los componentes vasculares asociados al nervio, conduciendo a los pacientes hacia una pérdida de autonomía y finalmente a la muerte (Adams et al., 2019).

Figura 1: Compromiso multisistémico en la amiloidosis hereditaria por transtiretina.



Fuente: Dove Medical Press (DMP). Tomado y adaptado de: Luigetti, M., Romano, A., Di Paolantonio, A., Bisogni, G., & Sabatelli, M. (2020). Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Therapeutics and clinical risk management*, 16, 109–123.

1.1. Epidemiología

La polineuropatía asociada a la amiloidosis hereditaria por transtiretina fue descrita por primera vez en Portugal en el año de 1952 (Andrade, 1952). Inicialmente se documentaron los primeros casos de amiloidosis hereditaria en varios grupos familiares, estos casos asociaban hasta en un 90% la presencia de neuropatía periférica, en contraste con los casos aislados donde la afectación del nervio periférico no se presentó comúnmente (Araki et al., 1968).

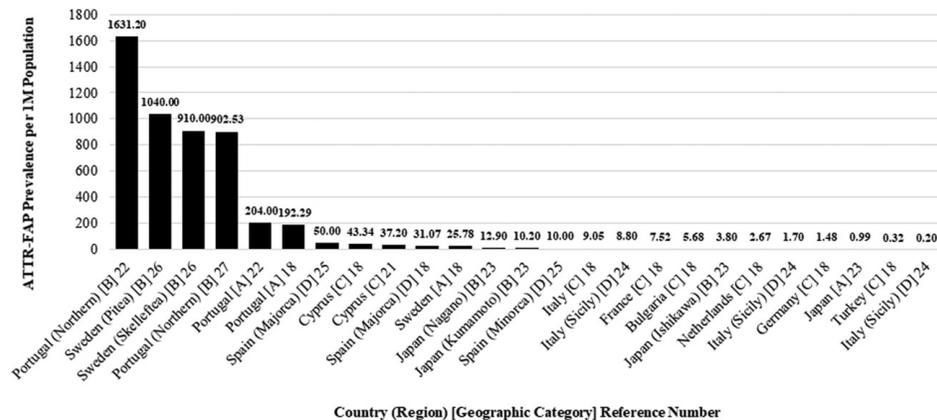
Posteriormente se identificaron otros grupos de pacientes en Suecia, Japón, y grupos más pequeños en Chipre, Mallorca y Sudamérica (Andersson, 1976; Araki et al., 1968; Luigetti et al., 2020). En la actualidad se tienen reportes de casos en más de 29 países en el mundo (Adams et al., 2019). En Colombia de acuerdo a una caracterización de enfermedades huérfanas se tenía registro de 3 casos de amiloidosis hereditaria familiar para 2013 representando el 0.023 % del total (Pérez Zauner, 2016).

Un estudio de prevalencia global, tuvo en cuenta la información estadística obtenida de búsquedas en diferentes bases de datos, efectuó cálculos de la tasa de prevalencia multiplicada por el tamaño de la población general y además extrapolo estos datos a países que tenían casos notificados, pero sin estimaciones de prevalencia. De esta manera la prevalencia mundial estimada de la enfermedad es de 10.186 personas con rango entre 5.526 y 38.468 (Schmidt et al., 2018). En la Figura 2 se muestran los países con mayor prevalencia de la enfermedad.

1.2. Aspectos genéticos

El gen que codifica la transtiretina se encuentra alojado en el cromosoma 18, se compone de cuatro exones, la estructura tridimensional de la proteína es un tetrámero (Tsuzuki et al., 1985). Se han logrado identificar hasta el momento más de 140 mutaciones en el gen que codifica la proteína. La más común constituyendo aproximadamente el 50% de los casos (Planté-Bordeneuve & Said, 2011), es una mutación antisentido en la cual se sustituye metionina por valina en la posición 30 (ATTRVal30Met), en este caso, el fenotipo clínico se caracteriza por la presencia de neuropatía (Kaku & Berk, 2019).

Figura 2: Valores de prevalencia hATTR-PN extraídos por millón de población general (1M).



Fuente: Wiley online library, Open access. Tomado y Adaptado de Schmidt, H. H., Waddington-Cruz, M., Botteman, M. F., Carter, J. A., Chopra, A. S., Hopps, M., Stewart, M., Fallet, S., & Amass, L. (2018). Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & nerve*, 57(5), 829–837.

Por otra parte, en Estados Unidos, la mutación más frecuente es la sustitución de metionina por valina en la posición 122 (ATTRVal122Met), además comparten esta alteración el 3% de los afroamericanos con amiloidosis, en esta variedad, es el compromiso cardíaco de aparición tardía el que predomina, no obstante, se ha documentado en estos pacientes la presencia de alteración neuropática hasta en un 38% (Maurer et al., 2016). Esta mutación corresponde a una delección del exón 4 del gen y no a una puntual como el resto de variantes (Vieira & Saraiva, 2014). Es importante anotar que estas mutaciones pueden ser descritas en algunas publicaciones según la nomenclatura actualizada que añade 20 posiciones a la denominación tradicional para las mutaciones en hATTR, de esta manera será posible encontrar referenciadas a las mutaciones (ATTRVal30Met) y (ATTRVal122Met) como (ATTRVal50Met) y (ATTRVal142Met) respectivamente (González-López et al., 2017).

Otras variantes con afectación cardíaca se han identificado en Italia como la sustitución de leucina por isoleucina en la posición 68 (ATTRIle68Leu) y en Reino Unido donde se documentó una variante en la cual se sustituye alanina por treonina en la posición 60 (ATTRThr60Ala) (Rapezzi et al., 2013; Sattianayagam et al., 2012).

Aunque la presentación clínica más frecuente de la polineuropatía afecta las fibras pequeñas, también pueden verse cuadros atípicos, por ejemplo, se ha encontrado una variante atáxica en Alemania y Francia resultado de la mutación ATTRYr77Ser, que sustituye serina por treonina en la posición 77, en estos pacientes el deterioro de la función propioceptiva y la alteración en la sensibilidad vibratoria tiene una rápida progresión comprometiendo la coordinación de la marcha, con poca debilidad muscular y con arreflexia difusa (Dohrn et al., 2013). De la misma forma se han documentado casos de afectación motora pura sin compromiso sensitivo o autonómico, en esta ocasión la variante fue Ala25Thr (Kaku & Berk, 2019).

La proporción de portadores de la enfermedad que expresan el fenotipo, es decir, la penetrancia, presenta una variabilidad de acuerdo al tipo de mutación. La penetrancia de la variedad ATTRVal30Met a la edad de 80 años es del 91% en Portugal, del 86% en Francia, y a la edad de 90 años, es del 69% en Suecia (Hellman et al., 2008). La penetrancia incompleta aumenta proporcionalmente con la edad alcanzando un 100% en la novena década de la vida.

El patrón de herencia es autosómico dominante, aunque se han encontrado pacientes con mutaciones homocigóticas y heterocigóticas compuestas en las cuales los defectos provienen de las líneas materna y paterna (Adams et al., 2019). Aunque no se conocen con claridad los factores que influyen en la edad de presentación y el desarrollo de las manifestaciones clínicas, se han clasificado en genéticos y no genéticos y se proponen como los principales: el genotipo, el origen geográfico y el sexo del padre que hereda el defecto (Bonaïti et al., 2009). Así por ejemplo, se ha documentado que el fenómeno de anticipación es mayor si la enfermedad se hereda a un hombre por la línea materna, mientras que si es el padre quien hereda la mutación a una hija, ocurre un fenómeno protector (Adams et al., 2019).

1.3. Fisiopatología

En 1942, en estudios de electroforesis en muestras de plasma y líquido cefalorraquídeo, se identificó una proteína asociada a la albúmina y que migraba delante

de esta, inicialmente fue denominada prealbumina (Vieira & Saraiva, 2014). Se encontró que era capaz de unirse a las hormonas tiroideas y además a la proteína de unión al retinol, este descubrimiento ocasionó que el nombre de esta proteína cambiara varias veces en función de las uniones que presentaba con diferentes sustratos, hasta que en 1981, la Unión Internacional de Bioquímicos adoptó el nombre de “Transtiretina” por su papel desde entonces conocido en el transporte de tiroxina y retinol (Richardson, 2007; Vieira & Saraiva, 2014).

La transtiretina se produce principalmente en el hígado, aunque también se han identificado pequeños focos de producción en el epitelio pigmentario de la retina y en los plexos coroideos. Es una proteína de 55 kDa, que circula como un homotetrámero estable, con un canal central para la unión de sus sustratos (Luigetti et al., 2020). Está formada por cuatro subunidades cada una de 127 aminoácidos que se asocian por enlaces no covalentes (Richardson, 2007).

Además de las funciones de transporte descritas, se le atribuye una participación en procesos dentro del sistema nervioso como la regulación de comportamiento, cognición, regeneración nerviosa y crecimiento axonal (Vieira & Saraiva, 2014). También ha sido considerada como un factor neuroprotector y reductora del estrés oxidativo, además, es utilizada como un marcador del estado nutricional y adicionalmente tiene una correlación negativa con el fenómeno de la inflamación (Wieczorek & Ozyhar, 2021).

Por otra parte, se han documentado niveles elevados de transtiretina en el útero grávido, las secreciones endometriales y el suero de las mujeres en el primer trimestre de embarazo, se atribuyen estas cantidades aumentadas de la proteína a la entrega de hormonas maternas al feto y se investiga un papel en el mecanismo de la preeclampsia

que involucra a la transtiretina en la remodelación de la arteria espiral del útero (Wang et al., 2016).

En el proceso patológico se altera la estabilidad de la proteína no solo debido a las mutaciones descritas en la revisión de los aspectos genéticos, sino también por fenómenos propios del envejecimiento, anomalías oxidativas y por la interacción con iones metálicos. En la producción de la forma aberrante, se originan unos monómeros anormales que no son capaces de unirse en la forma tetramérica y adquirir la configuración tridimensional normal. Después de este plegamiento anormal, los monómeros se disocian formando fibrillas de amiloide que tienden a la agregación y el depósito extracelular, así entonces, se generan interrupciones en el funcionamiento celular normal a nivel multisistémico (Wieczorek & Ozyhar, 2021). Al parecer, el depósito del material amiloide comienza muchos años antes de la aparición de las manifestaciones clínicas como se ha visto en otras enfermedades neurodegenerativas como por ejemplo, el Alzheimer (Luigetti et al., 2020).

Los depósitos de amiloide son irregulares y pueden identificarse como acúmulos extracelulares de eosinófilos usando microscopía electrónica y tinciones especiales. Los sitios anatómicos identificados para detectar estos aglomerados a través de estudios de autopsia son múltiples, destacándose entre los mas frecuentes: los nervios periféricos tanto somáticos como autónomos, las raíces nerviosas, los ganglios de la raíz dorsal, los plexos coroideos y el sistema cardiovascular (Kaku & Berk, 2019).

A nivel histológico, en la biopsia de nervio periférico es posible encontrar destrucción axonal en las fibras pequeñas tanto mielinizadas como no mielinizadas, con fenómenos de indentación o compresión y se ha documentado degeneración walleriana. Los hallazgos involucran afectación del endoneuro, perineuro y epineuro encontrando nódulos amiloides en estos niveles (Planté-Bordeneuve & Said, 2011). Los complejos amiloides causan alteraciones no solo por compresión directa, sino por mecanismos de obstrucción, efectos tóxicos locales y además compromiso de la circulación en caso de afectar a las estructuras vasculares (Kaku & Berk, 2019).

1.4. Manifestaciones clínicas

Las características clínicas de la enfermedad son muy heterogéneas, dependen del tipo de mutación asociado, así como de la localización geográfica de los pacientes haciendo referencia a zonas endémicas con grupos familiares rastreables y a zonas no endémicas (Ando et al., 2013). Por lo general la mutación más frecuente donde se sustituye metionina por valina en la posición 30 asocia manifestaciones neurológicas mientras que cuando dicha sustitución ocurre en la posición 122 las manifestaciones suelen ser cardíacas (Maurer et al., 2016). En las zonas endémicas predomina la mutación más frecuente y aún en esta circunstancia, se presenta una importante heterogeneidad clínica encontrando un espectro de presentaciones (Kaku & Berk, 2019). Puede encontrarse desde un fenotipo neurológico puro en cohortes endémicas hasta una afectación exclusiva cardíaca en casos aislados y en la forma salvaje (Luigetti et al., 2020).

En zonas endémicas como Portugal, Japón, Chipre y Mallorca junto a la mutación más frecuente los pacientes afectados debutan con la presentación denominada “clásica” que incluye un comienzo temprano de la neuropatía aproximadamente entre la tercera y cuarta década de la vida. Se afectan predominante y prominentemente las fibras pequeñas, tanto mielinizadas como no mielinizadas con patrón dependiente de la longitud. Así entonces, se encuentra un compromiso distal de inicio en miembros inferiores, el síntoma principal es el dolor neuropático con sus características asociadas: hiperalgesia o alodinia, prurito, anomalías térmicas, calambres profundos, parestesias, disestesias y piernas inquietas (Adams et al., 2016). Posteriormente se verán afectadas las fibras más grandes con compromiso sensitivo que afecta al tacto ligero o protopático, la percepción vibratoria y la propiocepción terminando con debilidad motora que tiene una progresión de proximal a distal (Kaku & Berk, 2019).

La afectación de la fibra pequeña también se encuentra relacionada con el compromiso de la modalidad autónoma del sistema nervioso periférico, y como se mencionó con anterioridad, este compromiso ocurre antes del deterioro de los nervios motores. Esta particularidad le confiere a la disautonomía la posibilidad de respaldar el diagnóstico de

amiloidosis y apoyar el diagnóstico diferencial frente a otras polineuropatías de inicio en adultos que no asocian esta alteración (Gonzalez-Duarte, 2019; Loavenbruck et al., 2016).

Las manifestaciones del compromiso autonómico involucran a los sistemas cardiovascular, gastrointestinal y genitourinario. Pueden encontrarse síntomas como síncope y mareo en bípedo por hipotensión ortostática, diarreas postprandiales que suelen alternar con estreñimiento, xerostomía, xeroftalmia, retención urinaria por vaciado incompleto tras compromiso neurogénico de la vejiga y disfunción sexual temprana en hombres (Picken et al., 2015). En el campo de la alteración autonómica las afectaciones más graves y potencialmente mortales son aquellas secundarias a la pérdida del control del sistema cardiovascular, se presentan hallazgos como disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, defectos en la conducción y arritmias (Benson & Kincaid, 2007).

En 1980, en un área endémica en Portugal fue estratificada la progresión de la polineuropatía en amiloidosis hereditaria en 3 etapas. En la etapa 1 los pacientes conservan la capacidad de marcha con afectación sensitivo motora bilateral leve en pies y piernas. La etapa 2 se caracteriza por el requerimiento de dispositivos de asistencia para la marcha como muletas o bastones con afectación de la neuropatía en todo el cuerpo y la fase 3 o terminal se define como una neuropatía grave con el paciente confinado a uso de silla de ruedas o postrado en cama (Adams, 2013).

El depósito de amiloide en diferentes órganos además de los nervios periféricos ocasiona manifestaciones diversas, por ejemplo, la afectación del ligamento transversal del carpo puede causar el atrapamiento del nervio mediano y debutar como un síndrome del túnel del carpo bilateral (Planté-Bordeneuve & Said, 2011). Si el acumulo ocurre en los vasos sanguíneos periféricos, pueden notarse manos y pies pálidos y fríos, esta alteración en la función de los vasos, desemboca en ulceraciones crónicas y mutilaciones distales (Obayashi et al., 2004). Pueden existir proteinuria, insuficiencia renal y depósitos en las leptomeninges (Kaku & Berk, 2019).

De igual manera, como característica de la amiloidosis hereditaria por transtiretina, pueden encontrarse los márgenes pupilares irregulares y con bordes con flecos de manera bilateral. Esto configura el signo conocido como pupilas festoneadas, que es secundario al

depósito de amiloide en las trabéculas del iris. Son frecuentes las alteraciones de la función pupilar en donde por alteración del control simpático, la pupila disminuye su tamaño en reposo manifestándose una disociación en la respuesta pupilar al estímulo luminoso (Rubinow & Cohen, 1986). Con relación al ojo, también pueden encontrarse depósitos en el vítreo, depósitos en el cristalino, glaucoma, vasos conjuntivales anormales, síndrome de ojo seco y angiopatía retiniana amiloidótica (Beirão et al., 2015).

A medida que avanza la enfermedad y se afectan diferentes órganos y sistemas, se produce pérdida de peso hasta la caquexia. El compromiso cardíaco, la desnutrición y las infecciones asociadas hacen que la supervivencia sea inferior a 10 años desde el diagnóstico (Adams et al., 2000).

En contraste los individuos portadores de la mutación más frecuente, pero de zonas no endémicas, presentan un inicio más tardío de las manifestaciones clínicas. El debut ocurre generalmente después de la quinta década de la vida, predomina en el sexo masculino, la progresión es mas lenta, la disautonomía es mas leve al comienzo del cuadro clínico y los hallazgos iniciales pueden ser compatibles con polineuropatía sensitivo motora generalizada que compromete desde las fases iniciales a las fibras grandes y pequeñas (Sekijima et al., 2018).

1.5. Diagnóstico

La sospecha clínica ante la sintomatología de polineuropatía y los hallazgos al examen físico del paciente resultan fundamentales como en todas las enfermedades que se abordan en el ejercicio médico (Adams et al., 2019). Debe evaluarse el componente de nervio periférico y también debe realizarse una revisión y examen multisistémico exhaustivo.

En cuanto al diagnóstico de la neuropatía de fibra pequeña, se debe indagar por sintomatología sensitiva neuropática y disautonomías. El examen físico debe incluir la valoración sensitiva completa : tacto superficial y epicrítico, respuestas dolorosas y térmicas, presión superficial, sensibilidad vibratoria y propiocepción, pueden usarse

elementos como motas de algodón, cepillo, monofilamento, pinchazo con aguja o alfiler, diapasón, martillo de reflejos. En la valoración de estos síntomas iniciales, pueden usarse algunas escalas y cuestionarios para detección y caracterización del compromiso clínico en esta enfermedad (P. James B. Dyck et al., 2019). Entre las más usadas se encuentran: la puntuación compuesta de síntomas autonómicos (COMPASS 31), la puntuación del deterioro de la neuropatía (NIS) y el cuestionario de calidad de vida en la neuropatía diabética de Norfolk (Norfolk QOL-DN). La cuantificación de la afectación de fibra pequeña en estos pacientes se ha propuesto como medida de la gravedad del deterioro dentro del estudio diagnóstico (Kim et al., 2009).

En este orden de ideas ante la presencia de polineuropatía axonal progresiva idiopática que asocie disfunción autonómica o afectaciones sistémicas como síndrome del túnel del carpo bilateral y afectación cardíaca, debe considerarse como opción diagnóstica la polineuropatía amiloidótica hereditaria por transtiretina (Planté-Bordeneuve et al., 2007).

El diagnóstico confirmatorio de esta patología se realiza mediante la identificación de las placas de amiloide en una muestra de biopsia de tejido o mediante la identificación de la mutación en la secuenciación del gen de la transtiretina (Mariani et al., 2015). Muchos tejidos permiten la detección de los depósitos del material amiloide y son susceptibles de ser estudiados, entre ellos: la piel, almohadillas grasas abdominales, glándulas salivares menores como las labiales, nervios periféricos, músculo esquelético, miocardio y riñón (Adams et al., 2016).

Dichas muestras obtenidas idealmente del tejido afectado pueden revelar la presencia del depósito amiloide mostrando una birrefringencia verde manzana bajo una luz polarizada y después de haber utilizado una tinción rojo Congo (Kaku & Berk, 2019; Planté-Bordeneuve & Said, 2011). El paso siguiente a la detección del amiloide en los tejidos es la confirmación de que la transtiretina es la precursora del depósito. Técnicas de espectroscopia o estudios de inmunohistoquímica pueden usarse para este objetivo, teniendo en cuenta la posibilidad de resultados falsos negativos o falsos positivos, atribuidos a la distribución irregular de las fibrillas de amiloide en los complejos de depósito (Ando et al., 2013).

Resulta más fácil sospechar el diagnóstico ante la presentación clínica en áreas endémicas y con casos familiares documentados. Generalmente existe asesoramiento y seguimiento para los portadores asintomáticos, de esa forma, los nuevos casos se diagnostican rápidamente, ocurriendo aproximadamente en el primer año del debut de los síntomas (Luigetti et al., 2020). En contraste el tiempo del diagnóstico puede tardar hasta 5 años si el caso ocurre en zonas no endémicas, muchos factores influyen en esta situación, destacando en esencia la ausencia de antecedentes familiares. La enfermedad en este escenario puede simular y confundirse con varias polineuropatías de inicio en el adulto. En la tabla 1, se relacionan los diagnósticos erróneos más frecuentes de acuerdo al fenotipo clínico (Luigetti et al., 2020).

El estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad es la secuenciación del gen de la transtiretina y en ese contexto la técnica más utilizada es la secuenciación de Sanger. Existen protocolos y diagramas de flujo que orientan el uso de la biopsia y el estudio genético según se trate de áreas endémicas o no (Adams et al., 2019). Las pruebas genéticas han sustituido paulatinamente la necesidad de la biopsia de nervio ante la sospecha de amiloidosis con afectación polineuropática sensitiva y motora con o sin disautonomía (Kaku & Berk, 2019).

1.6. Medidas de compromiso sistémico y deterioro funcional

Después de la sospecha clínica y la confirmación del diagnóstico, el siguiente reto es evaluar la severidad de la afectación. Como el compromiso es global se realiza un barrido multisistémico enfatizando los órganos más comúnmente afectados (Luigetti et al., 2020).

El estudio de la anatomía y función cardiovascular tiene el propósito de identificar una posible miocardiopatía hipertrófica infiltrativa que pueda ocasionar trastornos graves en el sistema de conducción. Se realizan ecocardiograma en su modalidad convencional o con estrés, monitoreo Holter de 24 horas, resonancia magnética cardíaca, estudios electrofisiológicos intracardíacos, pueden requerirse estudios de gammagrafía para detectar captación cardíaca de algunos marcadores útiles para la confirmación de

amiloidosis como alternativa a la biopsia (Buxbaum & Ruberg, 2017; Ruberg & Berk, 2012). Algunos marcadores cardiacos como el péptido natriurético cerebral y la troponinas se consideran de importancia en el seguimiento y además tienen valor pronóstico (Lehrke et al., 2009).

Tabla 1: Diagnósticos erróneos frecuentes en amiloidosis hereditaria por transtiretina.

Fenotipos	Genotipos	Diagnóstico erróneo
Polineuropatía de fibras pequeñas y/o neuropatía autonómica.	TTR Val30Met (enfermedad de aparición temprana)	Polineuropatía Diabética
		Fibromialgia
Polineuropatía de todas las fibras	TTR Val30Met (enfermedad de aparición tardía) y otras variantes TTR	Amiloidosis de cadena ligera de inmunoglobulina
		CIDP
		Polineuropatía axonal idiopática
		Estenosis raquídea lumbar
		Neuropatía periférica vasculítica
Polineuropatía de inicio en miembros superiores	TTR Val30Met (43%) otras variantes TTR (Phe64Leu, Ser77Tyr, Tyr78P, Ile107Val)	Neuropatía periférica tóxica
		Neuropatía alcohólica
		Neuropatía paraproteínica
		Síndrome del túnel carpiano
		Polineuropatía idiopática
Neuropatía motora	TTR Val30Met, Phe64Leu, Ile68Leu, Try78Phe, Val39Met, Ile107Val	CIDP
		Polineuropatía paraneoplásica
		Radiculopatía cervical
		ELA
		CIDP motora
Miocardiopatía	TTR Thr60Ala, Leu111Met, Ile68Leu, Val122Ile, ATTR variante de tipo salvaje	Neuropatía motora
		Enfermedad de las neuronas motoras
		Miocardiopatías hipertróficas sarcoméricas
		Enfermedad de Anderson-Fabry
		Trastornos mitocondriales
		Enfermedad de Danon
		Síndrome de Noonan

Fuente: Dove Medical Press (DMP). Tomado y adaptado de Luigetti, M., Romano, A., Di Paolantonio, A., Bisogni, G. y Sabatelli, M. (2020). Diagnóstico y tratamiento de la polineuropatía por transtiretina amiloidosis hereditaria (hATTR): perspectivas actuales para mejorar la atención al paciente. Terapéutica y gestión del riesgo clínico, 16, 109–123.

La valoración oftalmológica es indispensable con evaluaciones básicas y complejas como la medición de agudeza visual, prueba de Schirmer, fondo de ojo, examen con lámpara de hendidura, medición de la presión intraocular, etc (Martins et al., 2015). Se debe medir también la función renal con pruebas convencionales como la medición de creatinina sérica, microalbuminuria, proteinuria y tasa de filtración glomerular. También estudios imagenológicos y hasta biopsia renal deben considerarse (Lobato & Rocha, 2012).

El compromiso gastrointestinal se evalúa inicialmente con el estado nutricional a través de un índice de masa corporal modificado que corrige el efecto de la hipoalbuminemia, pero estudios como endoscopia, colonoscopia y biopsias también pueden requerirse (Matsunaga et al., 2002).

Aún considerando la heterogeneidad del cuadro clínico, no debe perderse de vista que la variante más común asocia polineuropatía y que en la misma, el patrón inicial de afectación es el de la fibra pequeña (Adams et al., 2019; Kaku & Berk, 2019). Por esta razón dentro del barrido multisistémico debe usarse un método que informe sobre la afectación y la severidad en cuanto al compromiso de las fibras pequeñas (Luigetti et al., 2020).

Clásicamente se han utilizado varias escalas de valoración del impacto de síntomas neuropáticos y disautonomías, algunas provienen de algoritmos de evaluación en otras neuropatías y han sido objeto de adaptaciones a la hATTR-PN, como es el caso de la escala para puntaje de deterioro de la neuropatía (NIS) con su variación a NIS + 7. Esta adaptación incluye 5 pruebas electrofisiológicas de neuroconducción en miembros inferiores además de los umbrales vibratorios en el dedo gordo del pie y la variación de la frecuencia cardíaca con la respiración profunda. Por otra parte está el cuestionario de calidad de vida en la neuropatía Norfolk (Norfolk QOL) que se ha venido usando en la caracterización de la neuropatía diabética (Ando et al., 2013; P. J. B. Dyck et al., 2019).

Entre otras escalas se encuentran el cuestionario de inventario de síntomas de neuropatía de fibras pequeñas y la lista de tamizaje de neuropatía de fibras pequeñas que fue validada en sarcoidosis. El test para perfil de síntomas autonómicos y la puntuación compuesta de síntomas autonómicos 31 (COMPASS-31) son de utilidad en la valoración de los síntomas neurovegetativos (Terkelsen et al., 2017).

El grado de compromiso de la fibra pequeña también es susceptible de ser inspeccionado a través de pruebas neurofisiológicas como la prueba del reflejo axónico sudomotor, la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, las pruebas de hipotensión ortostática, la microneuronografía, los potenciales evocados láser y el análisis cuantitativo sensitivo (Castro et al., 2016; Koike et al., 2008; Terkelsen et al., 2017).

La exploración anatomopatológica incluye biopsias de piel y de nervio periférico con una sensibilidad diagnóstica cercana al 80% (Cappellari et al., 2011). También la microscopia confocal corneal permite explorar la fibra pequeña junto a la evaluación del estroma , epitelio y endotelio corneal (Petropoulos et al., 2021). Los estudios de conducción nerviosa convencionales evalúan el compromiso de fibras nerviosas de mayor tamaño (Mariani et al., 2015).

1.7. Abordaje terapéutico

En los últimos años, las opciones de manejo en esta patología han tenido un salto importante, incluyendo en su repertorio nuevas terapias modificadoras del curso de la enfermedad, adicionales al trasplante hepático que fue el primer enfoque en ese sentido (Holmgren et al., 1991). La aparición de fármacos que regulan el mal plegamiento de la proteína aberrante denominados estabilizadores, así como de fármacos llamados silenciadores del gen de la transtiretina, han abierto la opción para el control del avance y de los efectos negativos del depósito amiloide en los tejidos (Hawkins et al., 2015). De igual manera en el seguimiento de estos pacientes y en el manejo de las posibles afectaciones, pueden contemplarse trasplantes de riñón o corazón (Adams et al., 2016). Estas nuevas alternativas se suman al manejo sintomático existente para el abordaje de las manifestaciones disautonómicas, el síndrome del túnel del carpo y el dolor neuropático (Kaku & Berk, 2019).

Por la multiplicidad de órganos y sistemas susceptibles de ser afectados, se requiere un manejo interdisciplinario que involucra a los servicios de neurología, cardiología, oftalmología, nefrología, gastroenterología y rehabilitación. Además estos pacientes requieren asesoría genética y apoyo por parte de psicología. El propósito fundamental de la valoración exhaustiva, es no dejar ningún sistema por evaluar (Adams et al., 2021).

1.7.1. Terapia sintomática.

Generalmente requiere su inicio desde las fases tempranas del diagnóstico (Adams et al., 2016). La presencia de dolor neuropático puede aliviarse con fármacos que se han usado con eficiencia en otras neuropatías como la diabética por ejemplo. Agentes anticonvulsivantes como la gabapentina y la pregabalina son usados para este fin (Derry et al., 2019). También los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, entre los cuales se destacan la venlafaxina y la duloxetina se utilizan con frecuencia (Liampas et al., 2021). Además, se puede considerar el uso de medicamentos tópicos como los parches de lidocaína o las diferentes soluciones tópicas de capsaicina que usualmente requieren dosis altas.

No se recomiendan los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina y nortriptilina, pues si hay asociación del dolor con síntomas autonómicos, estos pueden empeorar. Los síntomas más frecuentes a tener en cuenta en este caso son la retención urinaria y la hipotensión ortostática (Kaku & Berk, 2019).

El síndrome del túnel del carpo inicialmente tiene un manejo conservador con uso de órtesis nocturnas y terapia física, pero es frecuente que se requiera la cirugía de descompresión. También durante la cirugía del túnel carpiano clásico, se puede realizar biopsia del ligamento transversal para confirmar precozmente el diagnóstico de amiloidosis como causa secundaria (Fernández Fuertes et al., 2017).

Para las disautonomías se orienta el manejo según el síntoma predominante, por ejemplo, en la hipotensión ortostática se inicia con la formulación de medias de compresión y se escala al tratamiento farmacológico dependiendo de cada caso (Kaku & Berk, 2019). Se recomienda el inicio con agentes vasopresores alfa adrenérgicos como la midodrina, también se puede usar la fludrocortisona que es un corticoide sintético con potente acción mineralocorticoide, por lo cual genera el efecto vasopresor. Este último puede generar hipertensión supina por lo que debe hacerse control estricto de cifras tensionales en esta posición anatómica (Kuritzky et al., 2015).

Nuevas estrategias farmacológicas empiezan a ser usadas para el control de la hipotensión, entre ellas, el parasimpático mimético piridostigmina, la droxidopa que es un profármaco precursor de la norepinefrina, y la atomoxetina que es un inhibidor de la recaptación de noradrenalina. También la yohimbina un alcaloide considerado como potenciador de noradrenalina se propone como alternativa de manejo (Park et al., 2020).

Los síntomas autonómicos gastrointestinales entre los cuales es frecuente encontrar la alternancia entre diarrea y estreñimiento pueden aliviarse con manejo dietario, recomendando el aumento de ingesta de fibra para aumentar el volumen de las heces, también puede usarse loperamida como agente reductor del peristaltismo intestinal según se individualice cada caso (Wixner et al., 2018).

1.7.2. Trasplante hepático.

Desde 1990 se consideró esta posibilidad y clásicamente ha sido el estándar de manejo. El objetivo que se busca con esta estrategia es eliminar la fuente de la amiloidosis, debido a que el hígado es el principal sitio de producción de la proteína transtiretina (Holmgren et al., 1991). Los primeros procedimientos se llevaron a cabo en Suecia y se ha demostrado que la intervención temprana en pacientes con la variante clásica Val30Met tiene mejores tasas de supervivencia a 10 años que en los pacientes no trasplantados (Yamashita et al., 2012). Según registros a nivel global también otras variantes han tenido buenas tasas de supervivencia entre ellas Leu111Met, Val71Ala y Leu58His, mientras que otras como Ser77Phe, Ser77Try y Ser50Arg no mostraron ese impacto (Suhr et al., 2016).

Por otra parte, en estudios retrospectivos se han estimado tasas de supervivencia hasta del 55.3 % a 20 años (Ericzon et al., 2015). La edad, la gravedad de la enfermedad y el tipo de mutación son factores determinantes en los resultados del trasplante (Wilczek et al., 2011). Efectos adversos como angiopatía amiloide cerebral se han documentado en 11% de los pacientes después del trasplante con una media de presentación a los 16 años después del inicio del cuadro (Sekijima et al., 2016). Las complicaciones cardiovasculares aparecen como principal causa de muerte en pacientes trasplantados (Ericzon et al., 2015).

Un aspecto interesante en este campo es el denominado trasplante en dominó. En esta intervención, el paciente con amiloidosis recibe un hígado sano y el órgano afectado es trasplantado a otro paciente con enfermedad hepática no amiloidótica pero con una esperanza de vida corta, como es de esperarse en estos últimos, se puede desarrollar la amiloidosis por transtiretina (Koike & Katsuno, 2020).

Las principales limitaciones de este procedimiento incluyen un elevado costo para el sistema de salud, la escasa disponibilidad de órganos, el posible rechazo, además del requerimiento de manejo inmunosupresor durante toda la vida, que impacta de manera considerable el estado de salud y la calidad de vida de los pacientes (Kaku & Berk, 2019).

1.7.3. Estabilizadores de la transtiretina.

La transtiretina se compone de 4 monómeros que se juntan en una estructura tridimensional tetramérica que la hace estable y la deja dispuesta para cumplir sus funciones sin inconvenientes. Cuando la proteína es anormal como consecuencia de la mutación del gen, no es capaz de adoptar la forma tridimensional que debería y por el contrario cada uno de sus monómeros se disocia formando fibrillas de amiloide que irán a formar los depósitos tisulares (Yee et al., 2019).

Los fármacos estabilizadores tienen la función de evitar el plegamiento anormal y así detener la formación de fibrillas y depósitos de material amiloide. En general se ha probado que los estabilizadores ralentizan la progresión, pero solo algunas veces detienen la afectación nerviosa (Hawkins et al., 2015).

Diflunisal.

Es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). En la estructura tetramérica de la proteína es capaz de fijarse en los sitios de unión de la tiroxina, estabilizar la proteína y evitar la formación de fibrillas de amiloide (Ando et al., 2013). Estudios han demostrado que la dosis de 250 mg dos veces al día disminuye la progresión de la polineuropatía

medida con la escala NIS+7 además de mejorar la puntuación en las escalas de calidad de vida (Berk et al., 2013).

También se han demostrado efectos sostenidos hasta por 2 años sobre las funciones neurológica y cardíaca. En este escenario se documentó que el grosor de la pared cardíaca, la fracción de eyección y la amplitud del potencial motor del nervio cubital no sufrieron cambios en ese lapso de tiempo (Sekijima et al., 2015).

Como principales efectos adversos se encuentran los gastrointestinales que llevan a la interrupción del tratamiento en altos porcentajes de acuerdo a la evidencia. Además, se han reportado lesión renal aguda y trombocitopenia (Hawkins et al., 2015). Su uso está contraindicado en la insuficiencia renal con tasas de filtración glomerular menores del 30% o en insuficiencia cardíaca congestiva grave con clasificación NYHA IV (Kaku & Berk, 2019).

Tafamidis.

Es un medicamento que actúa como inhibidor de pequeños ligandos similar a la tiroxina. Tiene una acción biológica similar al diflunisal, estabiliza la estructura de la transtiretina evitando que los monómeros se disocien a manera de fibrillas amiloides (Said et al., 2012). Una dosis de 20 mg al día, demostró en un ensayo clínico realizado con pacientes en su mayoría Portugueses portadores de la variante clásica Val30Met, una disminución en la progresión de la enfermedad del 60% con índices mantenidos en la calidad de vida (Coelho et al., 2012). Ha sido avalado en Estados Unidos, Europa y algunos países de Asia y Sudamérica, incluyendo Colombia, para su uso en polineuropatía amiloidótica hereditaria sintomática en fases iniciales (Said et al., 2012).

1.7.4. Silenciadores del gen de la transtiretina.

Estos fármacos se desarrollaron para inhibir la producción de transtiretina hepática afectando a las formas mutantes y no mutantes. Silenciando el gen se logra romper el ciclo

formador del amiloide eliminando su sustrato. Se trata de oligonucleótidos antisentido (ASO) y de ARN pequeños de interferencia (Adams et al., 2019).

Inotersen.

Este es un oligonucleótido, formado por pequeñas cadenas que se une al ARN mensajero que codifica la proteína e impide su traducción. Se estudiaron dosis de 300 mg subcutáneos semanales comprobando efectos de ralentización y mejoría de la

polineuropatía sensitivo motora según mediciones con escalas de valoración NIS + 7 y el cuestionario de calidad de vida en la neuropatía Norfolk (Benson et al., 2018).

Los efectos favorables observados fueron independientes de la clase de mutación, el compromiso cardíaco y el estadio de la enfermedad. Los efectos adversos documentados fueron esencialmente glomerulonefritis y trombocitopenia, además se observó un deterioro significativo en la calidad de vida comparados con la población general (Mahfouz et al., 2020).

Patisirán.

Es un ARN pequeño de interferencia, tiene una doble cadena, va dirigido a una zona del ARN mensajero que está conservada en todas las variantes de la transtiretina y de esta forma inhibe la síntesis de la proteína en el hígado (Adams et al., 2018). Los ARN pequeños de interferencia son fragmentos de ARN no codificante que inhiben la expresión de proteínas específicas al unirse a zonas puntuales del ARN mensajero y degradarlo. Se administran encapsulados en nanopartículas lipídicas que son captadas por apolipoproteínas y conducidas al hígado principalmente (Akinc et al., 2010).

Se estudió una dosis intravenosa de 0,3 mg por kilo de peso para aplicación cada tres semanas. Como medidas de resultado se usaron el puntaje NIS + 7 , el cuestionario de calidad de vida en la neuropatía Norfolk, la prueba de caminata en 6 minutos y el índice de masa corporal modificado (Adams et al., 2018). El fármaco ralentizó la progresión o la

detuvo hasta en un 56 % de los pacientes, mejoró la función neurológica de manera sostenida por los 18 meses del estudio que lo evaluó, también logró preservar la velocidad de la marcha y el estado nutricional. Se convirtió en la primera terapia con ARN pequeño de interferencia aprobada en Estados Unidos con indicación de uso en pacientes con amiloidosis hereditaria por transtiretina y polineuropatía (Adams et al., 2018). Nuevos fármacos estabilizadores , inhibidores antisentido, anticuerpos monoclonales contra formas no nativas de la transtiretina y otros ARN pequeños de interferencia, están siendo estudiados en ensayos clínicos para su futura aprobación y aplicación en la enfermedad (Luigetti et al., 2020).

2. La fibra nerviosa pequeña

2.1. Tipos de fibras nerviosas y sus funciones

Las fibras nerviosas son las prolongaciones axonales de las neuronas. Estas estructuras se encargan de la comunicación entre el sistema nervioso central y los demás órganos y sistemas corporales. Conforman nervios periféricos y movilizan información motora y sensitiva (Debanne et al., 2011).

Las modalidades sensitivas que son aferentes, incluyen dos grandes sistemas de información: la exterocepción y la propiocepción. En el primer sistema se encuentran las percepciones del dolor, la temperatura, el tacto protopático, la presión, la vibración y el tacto epicrítico. En el lóbulo parietal y gracias a la activación de diferentes vías ascendentes desde diversos receptores periféricos, se identifican el tipo de estímulo y su intensidad (Snell, 2007). Los múltiples receptores periféricos se ubican en dermis, epidermis y tejido celular subcutáneo, con diversos diseños son capaces de censar estímulos físico-mecánicos y químicos de manera multimodal (Arda et al., 2014).

Por otro lado, la propiocepción recoge la sensibilidad de músculos, tendones, articulaciones y vísceras, ofreciendo información sobre la posición corporal, la intensidad de la contracción muscular y el grado de acortamiento de músculos y tendones. Así mismo se informa al cerebro sobre las sensaciones en las vísceras de tórax y abdomen, censando fenómenos de isquemia, distensión, espasmo y lesión química (Waxman et al., 2004).

En contraparte el componente motor es eferente y conduce la información desde las motoneuronas superiores a la médula espinal y desde allí al órgano efector periférico que es la placa neuromuscular. Esta última representa la unión estructural y funcional entre

músculo y nervio. Todo lo anterior ocurre bajo el control voluntario, originando el movimiento deseado. También se conduce información motora en otra modalidad involuntaria representada por el sistema nervioso autónomo, sus componentes simpático y parasimpático controlan vísceras, glándulas y vasos sanguíneos, regulando de esta manera el funcionamiento cardiovascular, respiratorio, digestivo, urinario y reproductor (Snell, 2007).

Las fibras nerviosas se organizan en fascículos y nervios para conducir la información aferente y eferente mencionada. Cada nervio contiene un gran número de fibras. Estas no son todas iguales y justamente sus diferencias en cuanto al tamaño y al recubrimiento por mielina se relacionan directamente con su función (Menorca et al., 2013). La tabla 2 muestra las diferencias entre los tipos de fibras nerviosas.

Tabla 2: Tipos de fibras nerviosas y sus características.

Fibras	Mielina	Díámetro micras	Velocidad m/s	Funciones
A alfa	Si	10 - 20	70 - 120	Motora, músculo esquelético
A beta	Si	6 - 12	40 - 70	Sensitiva, tacto, presión, vibración
A gamma	Si	3 - 5	10 - 50	Motora, Huso neuromuscular
A delta	Si	1 - 5	5 - 30	Sensación térmica fría
B	Si	< 3	3 - 15	Autónoma preganglionar
C	NO	0.3 - 1.5	0.5 - 2	Dolor, sensación térmica caliente. Autónoma posganglionar

Fuente: Artículo libre PMC. Tomado y adaptado de Menorca, R. M., Fussell, T. S., & Elfar, J. C. (2013). Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. Hand clinics, 29(3), 317–330

El mayor tamaño y la asociación a las células de Schwann que implica el recubrimiento con una vaina de mielina, inciden en una mayor velocidad de conducción. De esta manera cada tipo de fibra se asocia con un perfil de transmisión específico sensitivo o motor (Menorca et al., 2013).

Las fibras pequeñas específicamente son aquellas con diámetros menores a 5 micras y velocidades de conducción entre 0.2 y 5 m/s. Un subgrupo de estas corresponde a fibras finamente mielinizadas, mientras que otras son totalmente amielínicas. Se conocen como fibras A δ y C respectivamente. Pertenecen al sistema de percepción del dolor, la presión, las sensaciones térmicas y al sistema nervioso autónomo (Sène, 2018).

2.2. Neuropatía de fibra pequeña

Con una atención especial desde finales de la década de 1980, es una enfermedad del sistema nervioso periférico que afecta a las fibras nerviosas A δ y C. Pueden ocurrir afectaciones aisladas encontrando una neuropatía de fibra pequeña pura, o afectar también a las fibras grandes configurando una neuropatía mixta (Sène, 2018). Las funciones de las fibras pequeñas incluyen la transmisión del dolor y la temperatura luego de la estimulación mecánica o térmica de la piel, además de estar implicadas en las funciones autonómicas (Hoitsma et al., 2004).

Uno de los síntomas principales después de su afectación, es el dolor neuropático del cual se estima que hasta 7% de la población general lo experimentará de forma crónica con importante deterioro en la calidad de vida (Bouhassira et al., 2008). Esta neuropatía puede encontrarse clínicamente como un síndrome de dolor crónico y difuso junto a un grupo de síntomas emocionales y alteraciones del sueño que sugieren un trastorno psicósomático o fibromialgia. Por otra parte, también se encuentran los síntomas autonómicos de considerable diversidad (Bakkers et al., 2014).

La sintomatología difusa puede ser objeto de orientaciones inadecuadas al establecer el diagnóstico y la etiología del cuadro, terminando en múltiples estudios paraclínicos y en la prescripción de fármacos no adecuados para el manejo sintomático, afectando aún más la calidad de vida de los pacientes (Bakkers et al., 2014). Sus causas pueden ser primarias entre las que encontramos orígenes genéticos e idiopáticos o secundarias a trastornos metabólicos, infecciosos, autoinmunes, neurológicos, tóxicos o por depósito de material amiloide como es el caso en la hATTR-PN (Contijoch Roqueta et al., 2020). En la tabla 3 se resumen las causas primarias y secundarias de la neuropatía de fibra pequeña.

Tabla 3: Principales causas primarias y secundarias de la neuropatía de fibra pequeña.

	Hereditaria/genética:	Idiopática /criptogénica:
Primarias	Mutaciones Nav1.7	Neuropatía idiopática de fibra pequeña
	Mutaciones Nav1.8	
	Polineuropatía amiloide hereditaria por transtiretina	Glosodinia idiopática
	Neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica	
	Enfermedad de Fabry	
	Enfermedad de Tangier	
	Ataxia de Friedreich	
	Xantomatosis cerebrotendinosa	
	Neurofibromatosis	

	Metabólicas	Autoinmunes e inflamatorias	Infeciosas	Tóxicos y medicamentos
Secundarias	Intolerancia a la glucosa	Síndrome de Sjögren	VIH	Antirretrovirales
	Diabetes mellitus	Sarcoidosis	Hepatitis C	Antibióticos
	Deficiencia de vitamina B12	Enfermedad celíaca	Covid 19	(metronidazol nitrofurantoína, linezolid)
	Deficiencia de vitamina B6	Artritis reumatoide	Enfermedad de Lyme	Anticancerígenos (bortezomib, platino)
	Dislipidemia	Lupus eritematoso sistémico	Lepra	Postvacunal
	Hipotiroidismo	Vasculitis sistémica		Flecainida
	insuficiencia renal crónica	Gammapatía monoclonal		Estatinas
		Amiloidosis		
	Ganglionopatía autonómica autoinmune			
	Síndromes paraneoplásicos			
	Alcohol			
	Hipervitaminosis B6			

Fuente: Wiley online library, Open access. Adaptado de: Bitzi, L. M., Lehnick, D., & Wilder-Smith, E. P. (2021). Small fiber neuropathy: Swiss cohort characterization. *Muscle & nerve*, 64(3), 293–300

Una secuencia útil ante la sospecha diagnóstica es iniciar con la aplicación del cuestionario DN4 en la evaluación de síntomas. Un puntaje mayor de cuatro tiene una sensibilidad de casi 83% con una especificidad del 90% para identificar dolor neuropático (Bouhassira et al., 2005). Acto seguido se debe proceder a una anamnesis y examen físico dirigidos a la identificación de síntomas autonómicos y somatosensoriales (Sène, 2018). En la tabla número 4 se muestran los componentes del cuestionario DN4. Cabe destacar que la afectación de las fibras pequeñas se asocia con fuerza y reflejos osteotendinosos normales (Hoitsma et al., 2004).

2.2.1. Aproximación diagnóstica.

El dolor crónico de características neuropáticas es una de las principales pistas diagnósticas, es el síntoma cardinal de la afectación de fibra pequeña, se presenta frecuentemente dependiente de la longitud y de esa forma, afecta inicialmente de manera simétrica los pies con duraciones de más de 6 meses o incluso de años, posteriormente se afectarán también de manera simétrica las extremidades superiores con compromiso inicial de las manos. A veces, este tipo de dolor es descrito como de origen funcional debido a la asociación con múltiples síntomas emocionales y trastornos del sueño, pero una cuidadosa evaluación de sus características puede ayudar a clasificarlo como dolor neuropático orientando el cuadro clínico para su estudio y manejo (Sène, 2018).

Entre los síntomas somatosensoriales se encuentran la sensación de dolor descrito como urente, punzante o eléctrico, las parestesias u hormigueos y las disestesias que incluyen sensaciones de prurito, pinchazos, distorsión de la sensación térmica entre otros. Son frecuentes los fenómenos de hiperalgesia en el que hay una respuesta exagerada ante el estímulo doloroso y el de alodinia donde estímulos de roce suave o tacto superficial son percibidos como dolor intenso. La alodinia asocia cambios tróficos locales como eritema o pérdida de los folículos pilosos en las zonas dolorosas (Lefaucheur et al., 2015). Esta sintomatología puede presentarse en las extremidades superiores, en las inferiores o incluso de manera generalizada, su afectación puede ser dependiente de la longitud caso en el cual se afectan primero los nervios más largos, comprometiendo las zonas distales como por ejemplo los pies. Es posible de igual manera que la afectación no esté relacionada con la longitud de las fibras (Gorson et al., 2008).

Tabla 4: Cuestionario DN4.

Entrevista al paciente		
Pregunta 1: ¿Tiene su dolor alguna de estas características?		
1. Quemazón	Si	No
2. Frio doloroso	Si	No
3. Descargas eléctricas	Si	No
Pregunta 2: ¿La zona dolorosa tiene alguno de estos síntomas?		
4. Hormigueo	Si	No
5. Pinchazos	Si	No
6. Entumecimiento	Si	No
7. Escozor	Si	No
Exploración física		
Pregunta 3: ¿hay alguno de estos síntomas en la zona dolorosa?		
8. Hipoestesia al tacto	Si	No
9. Hipoestesia al pinchazo	Si	No
Pregunta 4: El dolor se produce o se intensifica por:		
10. El roce	Si	No

Nota: El cuestionario consta de 10 ítems, cada uno suma un punto si la respuesta es positiva. 7 ítems se basan en la entrevista y están relacionados con los descriptores sensoriales y de dolor. 3 ítems se basan en el examen clínico. El punto de corte para dolor neuropático son cuatro puntos.

Fuente: tomado y adaptado de Pérez, C., Gálvez, R., Huelbes, S. et al. Validez y fiabilidad de la versión española del cuestionario DN4 (Douleur Neuropathique 4 preguntas) para el diagnóstico diferencial de síndromes dolorosos asociados a un componente neuropático o somático. Resultados de calidad de vida en salud 5, 66 (2007)

Entre otras manifestaciones clínicas del compromiso de fibra pequeña se han descrito la glosodinia o síndrome de la boca ardiente, el dolor facial, el dolor en torso y el síndrome de piernas inquietas (Sène, 2018). Un signo clínico frecuente es la eritromelalgia, caracterizada por eritema con dolor urente intenso en las zonas distales , puede afectar manos, pies , nariz y orejas (Klein-Weigel et al., 2018).

Por otra parte se encuentran los síntomas autonómicos que son secundarios a la afectación de las fibras tipo C, comprometiendo diversas estructuras. Se afecta por ejemplo, el funcionamiento de las glándulas exocrinas lacrimales, salivales y sudoríparas con aumento o disminución de sus secreciones (Mathias & Bannister, 2013). También se afecta el control del músculo liso , esto ocurre en los vasos sanguíneos, tracto gastrointestinal, vejiga y en el iris (Sène, 2018). El control autónomo de la función cardíaca también puede verse comprometido representando una de las complicaciones más graves de la neuropatía, a este respecto pueden verse variaciones de la tensión arterial, la frecuencia cardíaca y en la conducción eléctrica del corazón (Lefaucheur, 2014). La tabla 5 resume las manifestaciones clínicas más frecuentes sugestivas de afectación de la fibra pequeña.

Tabla 5: Principales síntomas sugestivos de neuropatía de fibra pequeña.

Síntomas sensitivos	Dolor (quemazón, hormigueo, sensación dolorosa de frío, dolor punzante)
	Alodinia en respuesta al roce
	Hipoestesia al calor, al frío o al pinchazo
	Hiperalgnesia
Síntomas disautonómicos	Dishidrosis (anhidrosis, hipo o hiperhidrosis)
	Alteraciones del tono vascular o de la termorregulación
	Gastroparesia (diarrea, estreñimiento, pseudoobstrucción intestinal)
	Trastornos de la micción (incontinencia o retención urinaria)
	Disfunción eréctil
	Xeroftalmia y xerostomía

Fuente: Wiley online library, Open access. Adaptado de Bitzi, L. M., Lehnick, D., & Wilder-Smith, E. P. (2021). Small fiber neuropathy: Swiss cohort characterization. Muscle & nerve, 64(3), 293–300

2.2.2. Escalas de valoración y seguimiento.

Para la evaluación de la presencia y severidad de los síntomas sugestivos de la neuropatía de fibra pequeña se usan dentro del ejercicio clínico diferentes escalas y cuestionarios. Entre ellos se destacan: el cuestionario DN4 (Bouhassira et al., 2005), la puntuación de discapacidad por polineuropatía (PND), el cuestionario compuesto de síntomas autonómicos 31 (COMPASS-31), el test de disfunción autonómica compuesto (CADT), la encuesta Rasch de discapacidad global (R-ODS), entre otros (Luigetti et al., 2020).

Como medidas de resultado para la evaluación de síntomas en la polineuropatía amiloide hereditaria por transtiretina varios ensayos han utilizado el cuestionario de calidad de vida en la neuropatía Norfolk (Norfolk QOL) y la puntuación del deterioro de la neuropatía (NIS) (Coelho et al., 2017).

Cuestionario Norfolk de calidad de vida en neuropatía (QOL DN).

Este cuestionario se compone de 47 ítems que evalúan la percepción subjetiva de los pacientes sobre síntomas asociados con el daño de las fibras nerviosas (ver anexo). Tiene dominios para los síntomas (11 ítems), la función física (22 ítems), el estado de salud general (9 ítems), la medicación para el dolor (1 ítem) y 4 ítems no puntuados sobre complicaciones relacionadas con la naturaleza y progresión de los síntomas. Sus elementos se agrupan de acuerdo a la exploración de fibras pequeñas, fibras gruesas, función de nervios autónomos, síntomas y actividades de la vida diaria, además se suman las puntuaciones en los dominios individuales obteniendo una puntuación total. Puntajes mas altos significan mayor compromiso (Vinik et al., 2014).

Inicialmente se valoró el uso del instrumento a través de pruebas piloto que determinaron si los pacientes podían leer y comprender las preguntas del cuestionario, así se afino el contenido y se realizaron ajustes reduciendo los ítems que evaluaban síntomas de 28 a 7, pasando del cuestionario original de 68 preguntas a una versión modificada simplificada de 47 ítems (Vinik et al., 2005).

En los primeros 7 ítems se pide a los pacientes que indiquen la presencia de entumecimientos, parestesias, descargas eléctricas, dolor superficial, dolor profundo, debilidad u otros síntomas en pies, piernas, manos o brazos en las últimas cuatro semanas. De esta manera cada uno de los síntomas podrá puntuar de 0 a 4 según su presencia en las zonas corporales descritas. Los síntomas de adormecimiento, parestesias u hormigueo y pinchazos tienen mayor relación con las fibras pequeñas, mientras las descargas eléctricas y la debilidad lo hacen con las fibras gruesas (Vinik et al., 2014).

Los ítems 8 al 11 no se puntúan, valoran la naturaleza y duración de los síntomas y sobre la medicación utilizada para aliviarlos. Su finalidad es clínica e investigativa. Con los ítems 12 al 15 se evalúa la existencia de posibles complicaciones de la neuropatía de fibras pequeñas como ulceraciones, gangrena o mutilaciones con preguntas de “sí o no”, asignando puntaje de 1(uno) ante una respuesta afirmativa y 0 (cero) ante una negativa (Vinik et al., 2005).

Los ítems 16 al 37 hacen referencia a las 4 últimas semanas, los pacientes deben indicar en una escala tipo Likert de 5 puntos el grado de afectación de los problemas físicos causados por la neuropatía en cuanto a realizar actividades de la vida diaria. Una escala tipo Likert permite conocer el grado de conformidad del encuestado con las afirmaciones propuestas. En este caso deberán responder a los interrogantes con escalas numéricas así: 0: nunca o ningún problema, 1: problema leve 2: afectación moderada, 3: problema severo o frecuente, 4: problema grave o muy frecuente. Estos interrogantes evalúan neuropatía de fibras pequeñas, fibras grandes, y neuropatía autonómica. En este apartado se encuentran 2 ítems de género, es decir para ser contestados solo por hombres o mujeres respectivamente preguntando en relación a la erección y la lubricación vaginal. En cada una de las preguntas el puntaje posible es de cero a cuatro (Vinik et al., 2005).

Las preguntas 38 a 46, también se puntúan según una escala tipo Likert de 5 puntos y pretenden evaluar aspectos generales del estado de salud, estos por tanto no son específicos de las fibras nerviosas. La puntuación posible en cada interrogante es de cero a cuatro. El ítem 47 valora el número de medicamentos para el dolor utilizados por el paciente teniendo en cuenta los previos y los actuales, es posible asignar un número entre

cero y cinco, así el paciente haya recibido más de cinco fármacos. Este número se adiciona a la sumatoria de los puntajes en las subescalas para obtener un puntaje total. El puntaje máximo posible en esta escala es de 157 (Vinik et al., 2014).

Fue validado en pacientes diabéticos para la detección de polineuropatías, los dominios específicos que evalúan fibras nerviosas demostraron una confiabilidad aceptable y capacidad para discriminar entre paciente con y sin polineuropatía (Smith et al., 2012). La sensibilidad fue del 75% en todos los dominios, pero el de actividades de vida diaria fue el más sensible con 89,4%. La especificidad varió en un rango entre 71 y 89.8% , siendo el dominio de los síntomas el más específico con 89.8%. El valor predictivo positivo fue de 90.9% en el ámbito de los síntomas por la alta especificidad, mientras que el valor predictivo negativo fue menor en el dominio de las fibras pequeñas con un 85.9% debido a la combinación de alta sensibilidad y especificidad. La reproducibilidad de las puntuaciones entre prueba y prueba fue aceptable (Vinik et al., 2005).

Tiene la ventaja de ser corto y fácil de aplicar, se ha traducido a varios idiomas lo que le confiere al cuestionario la posibilidad de ser aplicado en investigación en diversos países. Sin embargo, al ser breve, deja por fuera la valoración del impacto psicológico y emocional de la neuropatía (Coelho et al., 2017).

En general puede afirmarse que, aunque esta escala no fue desarrollada para diagnóstico, sus dominios se corresponden con la clínica de las diferentes neuropatías según el tipo de fibra afectado. Por esta razón, pueden ser de utilidad por su capacidad de discriminación. Es una herramienta importante para medir la percepción del paciente sobre el impacto de la neuropatía en su funcionalidad global y servir como guía para tomar decisiones clínicas (Vinik et al., 2005; Vinik et al., 2014).

Puntuación de deterioro de la neuropatía (NIS).

La escala NIS fue diseñada con el objetivo de evaluar continuamente a pacientes en estudios clínicos y epidemiológicos, proporcionando puntajes cuantitativos para deficiencias neurológicas clínicas que incluyen debilidad, pérdida de reflejos y pérdida sensitiva, aunque enfatizando en la pérdida de la fuerza (P. James B. Dyck et al., 2019).

Puede usarse para evaluar el deterioro, progresión y respuesta al tratamiento en enfermedades neuromusculares. Utiliza una valoración estandarizada de la fuerza muscular, los reflejos y modalidades sensitivas en sitios corporales específicos en ambos lados del cuerpo (Dyck et al., 1997).

El dominio debilidad, evalúa la fuerza en 24 grupos musculares (5 craneales, 11 en la parte superior del cuerpo y 8 en la zona inferior del cuerpo). Otorga puntuaciones de 0,1, 2, 3, 3.25, 3.5, 3.75 y 4 según la debilidad encontrada, así fuerza normal puntúa 0, debilidad del 25 % asigna 1 punto, debilidad del 50% 2 puntos, debilidad del 75% 3 puntos, se asigna puntaje de 3.25 si el movimiento solo vence la gravedad, 3.5 si realiza movimiento eliminando la gravedad, 3.75 si la contracción muscular se puede ver o sentir pero sin movimiento visible y 4 si se encuentra parálisis muscular (P. James B. Dyck et al., 2019).

En el dominio reflejos, se evalúan los reflejos de estiramiento muscular bicipital, tricipital, braquioradial, rotuliano y aquiliano, asignando puntuaciones de 0, 1 y 2 según se encuentren normales, disminuidos o ausentes respectivamente (P. James B. Dyck et al., 2019). El componente sensitivo evalúa las sensaciones de tacto superficial, vibración, posición articular y pinchazo en dedo índice de la mano y en el grueso artejo en el pie. También asigna puntuaciones de 0, 1 y 2 según se encuentren sensaciones normales, disminuidas o ausentes. El puntaje NIS total se califica en una escala que va de 0 a 244 donde las puntuaciones más altas indican compromisos más severos, un cambio de 2 puntos se considera el cambio mínimo significativo en la escala (Dyck et al., 1991).

En polineuropatía amiloidótica hereditaria, la aplicación de la escala demostró una correlación importante con varias medidas de deterioro de la enfermedad, avalando su uso como medida cuantitativa del deterioro clínico y de la respuesta al tratamiento (Adams et al., 2015). Por ejemplo, fue utilizada en ensayos terapéuticos con inotersen, este es un oligonucleótido antisentido silenciador del gen de la transtiretina y los resultados mostraron una correlación significativa entre la puntuación NIS total y la puntuación de discapacidad y salud funcional medida con la escala Norfolk QOL-DN (Benson et al., 2018).

En la hATTR-PN, se han aplicado variantes de la escala NIS como es el caso de NIS-LL (Puntuación de deterioro de la neuropatía en miembros inferiores) que es un subconjunto

de la escala original pues mide la debilidad, compromiso en los reflejos y alteración sensitiva solo en miembros inferiores (Bril, 1999). Su utilidad radica en valorar las polineuropatías dependientes de longitud con debut distal en miembros inferiores como es el caso de la neuropatía en amiloidosis hereditaria por transtiretina (Adams, 2013). Se ha usado para medir respuesta al manejo y progresión de la enfermedad en ensayos con estabilizadores de la transtiretina como el tafamidis y otros agentes (Coelho et al., 2012).

A pesar de que las escalas NIS y NIS-LL se han aplicado con éxito en ensayos clínicos en pacientes con neuropatía amiloidótica hereditaria, sus principales debilidades radican en la variabilidad inherente asociada con el examinador (Adams et al., 2017). En contraste las evaluaciones electrofisiológicas de la conducción nerviosa sensitiva y motora son más objetivas, cuantitativas, referenciadas y con menor variabilidad inter observador (P. James B. Dyck et al., 2019). En el caso de la aplicación de NIS-LL, se dejan por fuera los síntomas de la neuropatía que ocurren en los miembros superiores (Ando et al., 2013). Otras debilidades observadas están en relación con los síntomas sensitivos, que solo son valorados en sitios específicos del cuerpo y además no se valora la función autonómica en ninguno de los dominios (Wixner et al., 2014).

Las características y necesidades de la polineuropatía en la amiloidosis hereditaria por transtiretina, condujeron a la adaptación y mejoramiento de la escala NIS desarrollando la escala NIS + 7 (P. James B. Dyck et al., 2019). La escala modificada NIS +7 usa las mismas mediciones de la escala NIS con siete mediciones adicionales para cuantificar y caracterizar mejor el deterioro neuropático. Incluyen cinco pruebas de neuroconducción enfocadas en tres nervios de las extremidades inferiores: latencia motora distal del nervio tibial, amplitud del CMAP, latencia motora distal y velocidad de conducción del nervio peroneo y amplitud del potencial de acción sensitivo del nervio sural. Los otros dos componentes adicionales son el umbral de detección de vibraciones tomado en el dedo gordo del pie y la respuesta de la frecuencia cardiaca a la respiración profunda (Suanprasert et al., 2014). NIS + 7 se ha convertido en el criterio principal de valoración en estudios de fase III en la enfermedad (Berk et al., 2013).

Puntuación compuesta de síntomas autonómicos (COMPASS).

Se trata de un cuestionario diseñado y refinado para la evaluación del funcionamiento del sistema nervioso en su modalidad autónoma, como se ha mencionado, las fibras nerviosas tipo C son el componente fundamental pos ganglionar en este sistema. Además de la polineuropatía de fibras pequeñas, la enfermedad de Parkinson es otro trastorno neurológico común que afecta el componente autónomo. Las disautonomías pueden reflejarse en múltiples síntomas que incluyen alteraciones cardiovasculares, gastrointestinales, anomalías pupilares, alteraciones en la sudoración y disfunción vesical y sexual (Brannagan, 2012; Treister et al., 2015).

Tradicionalmente, la manera más objetiva y confiable para evaluar y cuantificar la disfunción autonómica ha sido la aplicación una batería de pruebas que incluyen la medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en respuesta a maniobras de valsalva y respiración profunda, la evaluación de la respuesta hemodinámica a la inclinación de la cabeza, la cuantificación de la producción del sudor, entre otras. La Clínica de Mayo en Rochester, Minnesota, Estados Unidos, se ha destacado como el principal centro de investigación en esta área. Fue justamente en este centro de investigación donde en 1999 se desarrolló un cuestionario para evaluar la función autonómica debido a la dificultad y costos económicos elevados que acarrearía la realización de toda una batería de pruebas a los pacientes y que además se realizaba con equipos no portátiles. (Treister et al., 2015)

Inicialmente se propusieron 169 ítems, para mejorar la utilidad y aplicación clínica del cuestionario se seleccionaron 85 preguntas y posteriormente la lista fue refinada a 31 ítems con el objetivo de facilitar su aplicación reduciendo el tiempo de realización y facilitando su calificación. De esta manera en la actualidad esta disponible la puntuación compuesta de síntomas autonómicos COMPASS 31, la cual tiene una versión en línea. El cuestionario evalúa seis dominios: intolerancia ortostática, componente vasomotor, función secretomotora, gastrointestinal, vesical y pupilar. Las seis escalas suman una puntuación total para COMPASS 31 que se mueve entre 0 y 100 (Langford et al., 2022; Treister et al., 2015)

El algoritmo de puntuación de cada dominio es complejo y requiere de un análisis informático para generar la puntuación, de tal manera que se informa de un valor total que refleja mayor compromiso autónomo entre mas alta sea la calificación (Sletten et al., 2012).

2.2.3. Métodos diagnósticos.

Después de la aproximación diagnóstica basada en la sintomatología y la aplicación de escalas para valorar el grado de compromiso y la severidad, la valoración funcional de estas estructuras constituye un verdadero reto, refuerza este concepto el hecho de que las neuroconducciones convencionales no se encuentran afectadas en caso de neuropatía pura de la fibra pequeña (Lefaucheur et al., 2015).

Existen varios métodos específicos que evalúan fibras sensitivas o autonómicas de pequeño diámetro. Encontramos desde técnicas invasivas como la evaluación de la densidad de fibra nerviosa intraepidérmica mediante biopsia de piel, considerada la prueba de oro, hasta estudios de evaluación funcional como la prueba cuantitativa sensitiva, la medición cuantitativa del sudor, los potenciales evocados por láser, la medición de conductancia electroquímica de la piel, la respuesta cutánea simpática, las pruebas autonómicas cardiovasculares (Fabry et al., 2020).

En cuanto a la biopsia de piel, se ha reconocido como el estándar de oro, es un método invasivo en el que se realizan biopsias estandarizadas en la zona proximal del muslo y en tobillo, requiere microscopia electrónica e informa sobre la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas, las mediciones se comparan con valores normativos ajustados por sexo y edad. Los resultados se consideran patológicos si están por debajo del percentil 5 (Lauria et al., 2010). Aunque para la prueba de medición intraepidérmica se reporta índice de eficiencia diagnóstica del 92.3%, debe tenerse en cuenta que solo se esta evaluando la estructura y en numerosas ocasiones la alteración de la fibra pequeña es de tipo funcional (Devigili et al., 2019).

La medición cuantitativa del sudor, conocida como prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (QSART) tiene sensibilidades reportadas para el diagnóstico de enfermedad de la fibra pequeña entre el 50% y más del 75% (Bitzi et al., 2021; Stewart et al., 1992).

Determina el volumen de sudoración en sitios estandarizados en antebrazo, parte proximal y distal de la pierna y el pie utilizando un dispositivo electrónico. Con esta medición se está evaluando la función colinérgica simpática posganglionar, es decir la función de las fibras C (Tesfaye et al., 2010). Se definió como resultado anormal la disminución de la respuesta sudorípara en al menos una de las cuatro regiones comparando con valores normativos (Thaisetthawatkul et al., 2013).

La conductancia electroquímica de la piel utiliza un dispositivo que mediante iontoforesis inversa mide la conductancia eléctrica de pies y manos, es una prueba corta que dura entre 3 y 5 minutos, manos y pies se colocan sobre electrodos metálicos de acero inoxidable a los que se aplica corrientes eléctricas de bajo voltaje (Fabry et al., 2020). La medición de la conductancia es automática y se expresa en microsiemens (μS), se compara con valores normativos según el fabricante del equipo que se utilice. Por lo general se consideran normales conductancias mayores a $60\mu\text{S}$ y $70\mu\text{S}$ en manos y pies respectivamente (Casellini et al., 2013).

La respuesta cutánea simpática es una prueba simple que evalúa un reflejo complejo polisináptico. Tiene diversos aferentes, pero un brazo eferente común a través de fibras simpáticas pre y posganglionares. Se usa un equipo de electrodiagnóstico convencional, electrodos para registro en manos bilateral y se estimula la piel del antebrazo (Vetrugno et al., 2003). Se obtienen ondas de diversas morfologías con deflexiones iniciales negativas o positivas, aproximadamente con latencias entre 1000 y 1500 milisegundos. La característica principal para evaluar la normalidad de la prueba es la reproducibilidad de la onda (Kucera et al., 2004).

Los potenciales evocados láser (LEP) son la alternativa para complementar los estudios de la vía somatosensorial. Los potenciales somatosensoriales convencionales solo evalúan la función de fibras grandes que censan tacto y vibración, por otro lado las percepciones de dolor y las sensaciones térmicas que utilizan fibras pequeñas son más accesibles mediante potenciales láser. A través del uso del láser infrarrojo de dióxido de carbono se estimulan terminaciones nerviosas libres evocando sensaciones dolorosas. Se ha determinado que los LEP tardíos se generan por fibras $A\delta$, mientras que los ultra tardíos son producidos por fibras C (Treede et al., 2003).

Son muy escasos los datos comparativos sobre el valor diagnóstico de los diferentes métodos, no hay consenso sobre el tipo y el número de pruebas que deben realizarse (Fabry et al., 2020). Algunos autores han propuesto que dos pruebas anormales son suficientes para confirmar el diagnóstico de neuropatía de fibra pequeña, por ejemplo biopsia de piel y análisis cuantitativo sensitivo (Devigili et al., 2008), y en otros estudios biopsia, prueba cuantitativa sensitiva y medición cuantitativa del sudor (Thaisetthawatkul et al., 2013). Un estudio demostró que la asociación de 4 pruebas: biopsia de piel, potenciales evocados laser, conductancia electroquímica de la piel y análisis cuantitativo sensitivo, generan valores predictivos positivos del 90% y valores predictivos negativos del 91% (Fabry et al., 2020).

El grupo de estudio de neuropatía diabética de la asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (NEURODIAB), ha establecido 3 niveles de certeza diagnóstica para neuropatía de fibras pequeñas en diabetes. Estos criterios se establece como caso posible: aquel con síntomas neuropáticos simétricos longitud dependientes, y/o signos clínicos de daño en fibra pequeña; caso probable: requiere además de la presencia de los síntomas y/o signos clínicos, una neuroconducción sensitiva normal para el nervio sural; caso definitivo: síntomas longitud dependientes, signos clínicos de daño de fibra pequeña, neuroconducción del nervio sural normal mas una biopsia de piel con disminución de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas y/o anomalía en los umbrales del análisis cuantitativo sensitivo (Tsfaye et al., 2010)

2.3. Prueba cuantitativa sensitiva

El análisis cuantitativo sensitivo (QST), es una prueba psicofísica del funcionamiento de las fibras A δ y C, representa una evaluación comportamental y sensitiva asistida, se evalúan los umbrales a los que se detectan las sensaciones, con el test es posible medir las respuestas térmicas fría y caliente, la respuesta termoalgésica que hace referencia al dolor inducido por calor y la respuesta vibratoria (Themistocleous et al., 2014). Permite evaluar tanto la pérdida como la ganancia en la función sensitiva. El objetivo es detectar el mínimo umbral de percepción de determinada modalidad sensitiva (Lefaucheur et al.,

2015). En cuanto a la sensibilidad vibratoria cabe aclarar que se relaciona con fibras nerviosas de mayor diámetro. Se han establecido valores de sensibilidad entre el 60% y 85% para detectar afectación de fibra pequeña y en general un índice de eficiencia del 82.9% para detectar dicha alteración (Devigili et al., 2019; Sène, 2018).

La aplicación de la prueba requiere la colaboración del paciente, se requiere la capacidad de un adecuado seguimiento instruccional, por tanto, un estado de alerta óptimo durante la realización del test, que tiene en promedio una duración de 60 minutos. Cabe recordar que se evalúa la función mas no el sistema de conducción y por esta razón en teoría no distingue anomalías periféricas de alteraciones centrales (Themistocleous et al., 2014). En general la prueba esta indicada en aquellos pacientes en los cuales el nivel de certeza diagnostica es probable, es decir que asocian síntomas neuropáticos y tienen estudio electrofisiológico convencional normal. Las principales contraindicaciones se relacionan con posibles faltas de cooperación durante el estudio, entre ellas: edad menor de 8 años, discapacidad intelectual, demencia, uso de sedantes o tranquilizantes , de igual manera las lesiones cutáneas en los sitios de evaluación sensitiva contraindican la prueba (Devigili et al., 2019; P. J. B. Dyck et al., 2019; Walk et al., 2009)

La implementación de la prueba se ha extendido en el estudio de la función sensitiva en general, ya sea para medir las diferencias entre los lados del cuerpo o valorar el desarrollo del sistema sensitivo o su deterioro durante el envejecimiento. Se destaca su utilidad como medida de resultado en estudios de eficacia farmacológica o en la detección, caracterización y seguimiento de una alteración sensitiva de fibra pequeña con fines médicos o epidemiológicos (Coelho et al., 2017).

Para realizar el análisis existen diferentes protocolos y equipos, sistemas que se apoyan en el uso de computadores, softwares especializados en el control de los circuitos electrónicos, estimuladores y transductores. La estandarización de dichos equipos y protocolos para realizar el examen contribuye a disminuir la variabilidad en los resultados y a una clasificación más confiable de los pacientes (Baron et al., 2017).

Mediante estos sistemas se pueden suministrar estímulos vibratorios, táctiles, de presión, de enfriamiento y de calentamiento. Estos estímulos tienen ondas definidas y reproducibles. Poseen una amplio espectro de magnitudes que pueden ser administradas

en secuencias controladas que además se intercalan con estímulos nulos y tienen varios algoritmos de prueba. Múltiples algoritmos de búsqueda de umbrales se han implementado para estimar de manera más sensible, específica y precisa los rangos de normalidad, hiperalgesia, alodinia e hipoalgesia. La prueba debe abarcar el análisis de varios segmentos corporales, usando varias modalidades sensitivas (Dyck et al., 1996).

2.3.1. Examen sensorial asistido por computador (CASE IV).

Desde 1978 fueron implementados los sistemas CASE (Dyck et al., 1996). El CASE IV consta de un computador, un controlador electrónico capaz de regular las características de los estímulos, así como de transductores vibratorios y térmicos, además una pantalla que muestra las instrucciones del programa, un dispositivo para indicaciones visuales y una tecla de respuesta (Chong & Cros, 2004).

El protocolo genera un estímulo y lo envía al paciente, a su vez el paciente registra su respuesta y de acuerdo con algoritmos seleccionados se determina un umbral sensitivo específico. Se han realizado modificaciones en cuanto a las características de los estímulos haciendo referencia a su duración, número de niveles de estímulos y técnicas para detección de umbrales (Kim et al., 2009). A continuación se describen los procedimientos estandarizados para evaluar umbrales con CASE IV.

Para medir umbrales termoalgésicos se selecciona un área de piel de las extremidades sin signos de infección, hiperqueratosis o enfermedad. Si es necesario se afeita la piel con vello excesivo. La sonda para evaluación de la temperatura es denominada término o termoestimulador, tiene una superficie de alta conductancia que queda en contacto directo con la piel, se trata de una placa que está hecha de cerámica y cubre un área de 9 cm²,

debe ajustarse con una correa teniendo en cuenta la comodidad del paciente. Tiene dos unidades termoeléctricas conocidas como TEU1 y TEU2, entre ellas se intercalan bloques de aluminio, la primera unidad suministra los cambios de calor y frío, mientras la segunda mantiene el bloque de aluminio a la temperatura corporal (Dyck et al., 1996).

El computador controla la temperatura del estimulador, la cual puede oscilar entre 8°C y 50°C, el sistema es enfriado con agua permitiendo cambios más rápidos. Se toma como línea de base la temperatura corporal, los cambios térmicos se realizan con variaciones de 4°C y niveles de precisión de 0,25°C, técnicamente se ha establecido el umbral para la percepción del frío en 9°C durante diez segundos, mientras el umbral de percepción de calor es de 49°C por 10 segundos. El sistema proporciona cambios en la intensidad de calor que varían en 25 niveles basados en unidades correspondientes a las diferencias mínimas perceptibles. La administración de los pulsos de calor adquiere una forma piramidal o trapezoidal. En la evaluación termoalgésica, el paciente es alertado sobre los cambios de intensidad en los estímulos, se le pide responder cero (0) cuando perciba sensaciones de calor o tibieza sin molestias o por el contrario que responda uno (1) si hay dolor asociado o no a la sensación térmica. En este último caso debe calificar la gravedad de la molestia de 1 a 10, siendo 10 la molestia más grave (Chong & Cros, 2004; Dyck et al., 1996).

Para la estimulación vibratoria la sonda es un galvanómetro de 9 mm de diámetro que se monta sobre un brazo en el equipo y puede descansar en la base de la uña del dedo índice o en el hallux. Se generan vibraciones de 125 Hz, la amplitud de estas es controlada por el computador con variaciones entre 0,1 y 576 micrómetros en 25 niveles también en relación a las unidades de diferencia mínima perceptible. En esta evaluación el paciente responde sí o no de acuerdo a la percepción del estímulo, del cual es alertado por el equipo (Chong & Cros, 2004; Dyck et al., 1996).

Se ha documentado la justificación de usar el análisis cuantitativo sensitivo como medida estándar, cuantitativa y objetiva para determinar la gravedad en la hATTR, además se establecieron correlaciones significativas con las pruebas cuantitativas autonómicas, validando el uso de la prueba cuantitativa sensitiva en estudios epidemiológicos y como medida de resultado en la práctica médica y en ensayos terapéuticos (Kim et al., 2009).

2.3.2. Interpretación de la prueba cuantitativa sensitiva.

En esencia los resultados de la prueba permiten identificar si un paciente tiene hiposensibilidad, hipersensibilidad o si la sensibilidad es normal en las diferentes modalidades evaluadas. Para reconocer estos patrones lo que busca la prueba es establecer umbrales sensitivos. Un umbral sensitivo representa la mínima cantidad de un estímulo que un paciente es capaz de percibir en una modalidad específica o dicho de otra manera, es la magnitud mínima de un determinado estímulo a la que un paciente tiene percepción (Lefaucheur et al., 2015).

Las unidades en las que se mide la percepción de dichos estímulos se denominan JND por sus siglas en inglés (Just Noticeable Differences), en español corresponderían a unidades de diferencias mínimas perceptibles. Las unidades JND se mueven en 25 niveles y cada uno de ellos se extrapola a micrómetros o grados centígrados según se este evaluando sensibilidad vibratoria o térmica. Así por ejemplo, 20 JND corresponden a 34,478 micrómetros en la prueba de sensibilidad vibratoria y a 15°centígrados en la evaluación de la sensibilidad térmica (Munsat, 1989).

El análisis QST evalúa el umbral vibratorio, el umbral térmico frío y la sensibilidad termoalgésica, en esta última se reconocen dos tipos de umbrales. El primero es el HP 0.5 que representa el dolor inicial, hace referencia al primer momento en el que el paciente empieza a sentir dolor o molestia con la estimulación térmica caliente. El segundo umbral es el HP 5.0, este representa el dolor intermedio y corresponde con el momento en el que el dolor percibido es calificado como 5 o más dentro de una escala visual análoga del dolor que se mueve entre 0 y 10 puntos. Usualmente la curva termoalgésica de un paciente comienza en torno a 18 unidades JND es decir alrededor de los 8,438° centígrados (Chong & Cros, 2004).

Al finalizar la prueba, el software arroja resultados en valores numéricos para cada una de las modalidades, se reporta el umbral computado en unidades JND y además se informa el percentil y la desviación estándar (SD) del resultado del paciente en relación a

normogramas específicos que se han elaborado dependiendo del género, la edad y variables antropométricas como el peso y la talla para cada paciente en particular. La investigación y el desarrollo de estos normogramas ha venido en desarrollo por grupos de trabajo de diversas organizaciones científicas, destacándose el grupo del doctor Dyck y colaboradores en la Clínica Mayo, en Rochester, Minnesota, Estados Unidos (Dyck et al., 1996).

Disponer del percentil y la desviación estándar del resultado del paciente, permite comparar el umbral obtenido dentro de una muestra de población de iguales características clínicas y por tanto inferir la normalidad o anormalidad de la prueba. Tanto los percentiles como las desviaciones estándar son conceptos estadísticos que permiten determinar la posición del resultado de una persona dentro de un grupo determinado. En el caso de los percentiles, en diferentes pruebas medicas la normalidad se encuentra generalmente si un resultado se halla entre los percentiles 5 y 95, para el análisis cuantitativo sensitivo la anormalidad se define con valores extremos y el rango de normalidad es mas amplio encontrándose entre los percentiles 2,5 y 97,5. Las desviaciones estándar por su parte hacen referencia a que tanto el valor del resultado de un paciente se aleja de la media de la normalidad, se consideran una medida de dispersión, para el QST se consideran normales desviaciones estándar entre -2 y +2 (O'Brien & Dyck, 1995).

De esta manera valores umbrales JND con percentiles mayores a 97,5 y con SD mayores a +2 son anormales y se correlacionan con fenómenos de hiposensibilidad ya sea vibratoria, térmica fría o hipoalgesia si se trata de la prueba termoalgésica. Por otra parte valores localizados en percentiles menores a 2,5 o con SD menores a -2 son anormales y tienen relación con fenómenos de hipersensibilidad, puede encontrarse alteración de este tipo en la modalidad vibratoria o en la modalidad térmica fría. En cuanto a la sensibilidad termoalgésica si la anormalidad se presenta en el umbral de dolor inicial (HP 0,5) se habla de hipersensibilidad tipo alodinia y si se trata de un umbral bajo para el dolor intermedio (HP 5.0) se encuentra el fenómeno de hiperalgesia. No es infrecuente encontrar en las fases iniciales del deterioro funcional de la fibra pequeña alteraciones en los 2 umbrales termoalgésicos identificando fenómenos simultáneos de alodinia e hiperalgesia (Dyck et al., 1996; O'Brien & Dyck, 1995).

3. Justificación y pregunta de investigación

En el amplio espectro de las polineuropatías, las de fibra pequeña han representado una inquietud particular desde su aparición en el panorama clínico. Estas alteraciones constituyen un verdadero desafío diagnóstico y por supuesto han planteado retos en la medición de su gravedad y también en el seguimiento de su evolución. La tecnología del análisis cuantitativo sensitivo aparece como una respuesta a esos desafíos.

En la hATTR-NP, el cuadro clínico más frecuente corresponde a una polineuropatía de fibra pequeña. Esta enfermedad rara que en su variante más agresiva tiene un promedio de vida de diez años después del diagnóstico, es objeto de avances terapéuticos, especialmente en lo que hace referencia al ámbito genético y proteómico, con el uso de agentes supresores de genes y estabilizadores de la proteína anormal. Además nuevos fármacos se exploran como alternativas prometedoras.

En este orden de ideas, usar los datos obtenidos en estudios de análisis cuantitativo sensitivo, servirá no solo como elemento clave para consolidar la caracterización clínica de un grupo de pacientes con diagnóstico de hATTR-NP en el país, sino que además permitirá destacar la utilidad de la prueba cuantitativa sensitiva como un método para el diagnóstico y seguimiento en las polineuropatías de fibra pequeña, que además se ha utilizado como medida de resultado en diferentes ensayos terapéuticos.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características de la prueba cuantitativa sensitiva en individuos Colombianos con polineuropatía amiloidótica hereditaria por transtiretina y cuáles son los hallazgos que caracterizan las escalas de valoración de disautonomía y severidad en estos pacientes?

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Caracterizar el perfil clínico en un grupo de pacientes con hATTR-PN , mediante datos del análisis cuantitativo sensitivo y escalas de síntomas y signos recolectados en el centro de investigación en fisiatría y electrodiagnóstico (CIFEL) en la ciudad de Bogotá.

4.2. Objetivos específicos

- Detectar y caracterizar la alteración de fibra pequeña en pacientes con hATTR-PN.
- Determinar los umbrales para percepción de frío en pacientes con hATTR-PN.
- Determinar los umbrales termoalgésicos en pacientes con hATTR-PN.
- Determinar los umbrales vibratorios en pacientes con hATTR-PN.
- Determinar la severidad de los síntomas neuropáticos y disautonómicos con el cuestionario con el cuestionario de calidad de vida en la neuropatía diabética de Norfolk (Norfolk QOL-DN).
- Determinar la severidad de síntomas disautonómicos con la puntuación compuesta de síntomas autonómicos (COMPASS 31)
- Determinar las características clínicas de paciente con hATTR-PN en Colombia, un país no endémico de la enfermedad.
- Contribuir con esfuerzo científico colectivo en el estudio y caracterización de esta patología rara.
- Resaltar la utilidad de la prueba cuantitativa sensitiva en la evaluación de síntomas de fibra pequeña.

5. Metodología

5.1. Tipo de estudio

Se trata de una serie de casos retrospectiva de una enfermedad poco prevalente. Es un estudio observacional con recopilación de datos de resultados del análisis cuantitativo sensitivo y escalas de valoración de severidad de la neuropatía de pacientes con diagnóstico confirmado de hATTR-PN. Busca determinar la utilidad de la prueba cuantitativa sensitiva en la caracterización de estos pacientes y establecer un perfil clínico mediante la prueba y las escalas de severidad.

5.2. Hipótesis

No aplica. Es un estudio descriptivo.

5.3. Población y muestra

5.3.1. Marco muestral accesible.

Pacientes ambulatorios adultos con diagnóstico de hATTR-PN a quienes se realizó análisis cuantitativo sensitivo y se aplicaron escalas de severidad en neuropatía, valorados y registrados en bases de datos entre 2015 y 2022 en el centro de investigación en fisiatría y electrodiagnóstico (CIFEL) en la ciudad de Bogotá.

Metodología

5.3.2. Muestreo.

Propositivo, no probabilístico. Se revisarán los registros de datos de pacientes adultos con diagnóstico de hATTR-PN

5.3.3. Tamaño muestral.

No se estimó un tamaño muestral, se trata de un muestreo propositivo, la condición clínica a estudio tiene una baja prevalencia estimada a nivel mundial. CIFEL es centro de referencia en el país para estudios cuantitativos sensitivos en esta patología. Por esta razón aunque la muestra incluya pocos individuos, será relevante para el análisis, ya que los pacientes con esta alteración genética no se encuentran frecuentemente.

5.4. Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico confirmado de hATTR valorados en el centro de investigación en fisiatría y electrodiagnóstico (CIFEL) y que en las bases de datos registran resultados de:

Análisis cuantitativo sensitivo protocolo CASE IV

Cuestionario de calidad de vida en la neuropatía diabética de Norfolk (Norfolk QOL-DN)

Puntuación compuesta de síntomas autonómicos (COMPASS 31)

5.5. Criterios de exclusión

No se consideran criterios de exclusión. Frente a una enfermedad genética rara como ésta, cada caso registrado es relevante y reviste gran importancia para nuestro análisis.

5.6. Definición operacional de las variables

Se medirán las siguientes variables: Edad, Sexo, Peso, Talla, Tiempo de evolución de los síntomas, Tiempo entre síntomas y diagnóstico genético, Tipo de variante genética, Familiares afectados por la condición, Estudios electrofisiológicos, Compromiso cardiaco, Manejo analgésico, Terapia génica, Umbrales del análisis cuantitativo sensitivo, Puntaje de escalas Norfolk y COMPASS 31. La tabla 6 describe las características de las variables.

Tabla 6: Categorización de las variables.

Variable	Tipo	Unidad de medida /categoría	Registro
Edad	Cuantitativa discreta	años	Historia clínica
Sexo	Cualitativa categórica	Hombre Mujer	Historia clínica
Peso	Cuantitativa continua	Kg	Historia clínica
Talla	Cuantitativa continua	m	Historia clínica
Índice de masa corporal (IMC)	Cuantitativa continua	Kg/m ²	Historia clínica
Variante genética	Cualitativa categórica	Mutación puntual Deleción	Historia clínica
Familiares afectados	Cualitativa categórica	Si No	Historia clínica
Estudios de neuroconducción y electromiografía	Cualitativa categórica	Normal Anormal	Historia clínica
Compromiso cardiaco	Cualitativa categórica	Si No	Historia clínica
Manejo analgésico/ Neuromodulador	Cualitativa categórica	Si No	Historia clínica
Terapia Genética	Cualitativa categórica	Si No	Historia clínica
Tiempo entre inicio de síntomas y diagnóstico	Cuantitativa discreta	Meses	Historia clínica

Metodología

Umbral de percepción de frío	Cuantitativa continua	Percentiles Desviación Estándar	Análisis cuantitativo sensitivo
Umbral termoalgésico HP 0.5	Cuantitativa continua	Percentiles Desviación Estándar	Análisis cuantitativo sensitivo
Umbral termoalgésico HP 5.0	Cuantitativa continua	Percentiles Desviación Estándar	Análisis cuantitativo sensitivo
Umbral vibratorio	Cuantitativa continua	Percentiles Desviación Estándar	Análisis cuantitativo
Puntaje total escala Norfolk	Cuantitativa discreta	0 – 157	Análisis cuantitativo sensitivo
Puntaje síntomas Escala Norfolk	Cuantitativa discreta	0 – 28	Escala Norfolk
Puntaje complicaciones Escala Norfolk	Cuantitativa discreta	0 – 4	Escala Norfolk
Puntaje afectación actividades vida diaria Escala Norfolk	Cuantitativa discreta	0 – 80	Escala Norfolk
Puntaje estado de salud general Escala Norfolk	Cuantitativa discreta	0 – 45	Escala Norfolk
Puntaje total escala COMPASS 31	Cuantitativa discreta	0 – 100	Escala COMPASS 31

5.7. Instrumentos para recolección de la información

Se recopilará la información de las historias clínicas y de sistemas de registro de pruebas funcionales y escalas de valoración a través de la búsqueda en las bases de datos de CIFEL. La información será organizada de acuerdo con las diferentes variables propuestas y será sistematizada para manejo de datos en investigación médica.

5.8. Plan de análisis de la información

Se plantea una descripción de los hallazgos del test cuantitativo sensitivo y de las escalas numéricas para valoración de severidad y disautonomía. Establecer la relación entre estos hallazgos y las características propias de cada paciente en cuanto a edad, sexo, variante genética, tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico genético, además describir el impacto en la calidad de vida de los individuos afectados con la condición a través de las escalas de medición y según las características clínicas y patológicas de cada caso.

Se realizará el análisis estadístico de correlación no paramétrica de Spearman para medir la relación que existe entre los datos de cada una de las modalidades del QST para cada lado del cuerpo y el puntaje de las escalas COMPASS 31 y Norfolk total y para cada uno de sus dominios.

5.9. Limitaciones del estudio

Al tratarse de un estudio predominantemente descriptivo, no permite establecer con rigor estadístico una asociación real entre las variables, más bien informa sobre la relación que parece existir entre las mismas.

6. Resultados

6.1. Estadística descriptiva

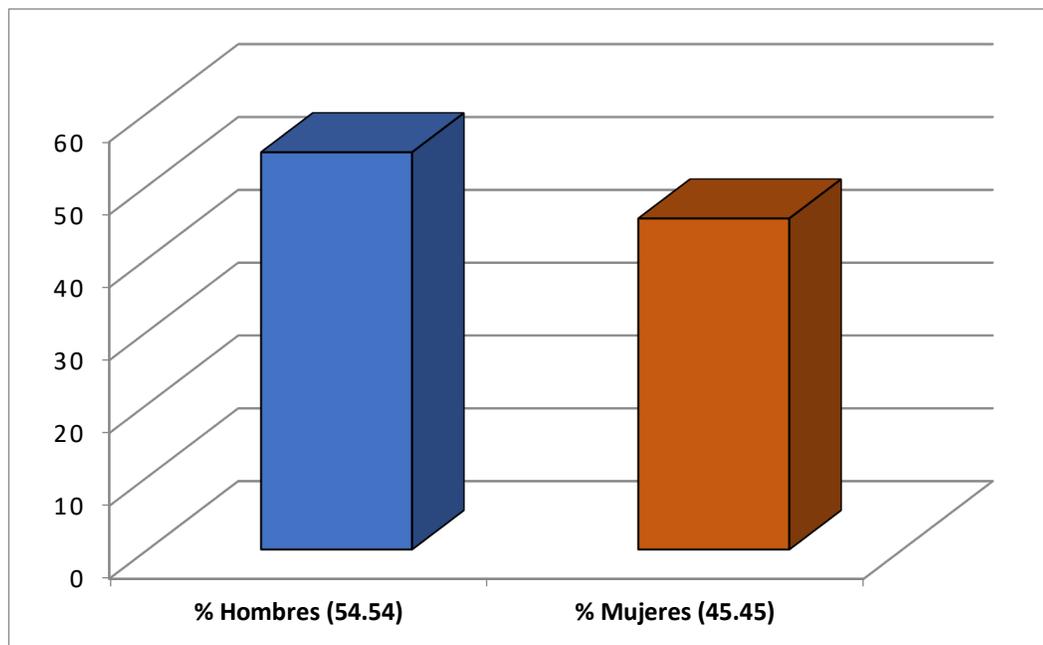
Entre septiembre de 2021 y agosto de 2022 en el centro de investigación en fisioterapia y electrodiagnóstico (CIFEL) en la ciudad de Bogotá, se realizó la prueba cuantitativa sensitiva a 11 pacientes quienes tenían diagnóstico genético confirmado de amiloidosis hereditaria por transtiretina (hATTR). En la tabla 7 se presenta la estadística descriptiva del grupo en relación a edad, antropometría y tiempo entre los síntomas y diagnóstico.

Tabla 7: Edad, medidas antropométricas y tiempo entre síntomas y diagnóstico de pacientes con hATTR.

	Edad (años)	Peso (kg)	Talla (m)	IMC (Kg/m ²)	Tiempo entre síntomas y diagnóstico (meses)
Numero de valores	11	11	11	11	10
Mínimo	35,8	53,1	1,47	19,5	4,4
Percentil 25%	45,2	59,9	1,6	22,5	5,5
Mediana	56,1	69,9	1,65	25,7	12,1
Percentil 75%	65,1	74,8	1,69	30	53,28
Máximo	75,7	93	1,75	38,8	153,7
Rango	39,9	39,9	0,28	19,3	149,3
Media	55,21	69,83	1,624	26,73	37,6
Desviación estándar	12,28	11,91	0,08755	5,65	52,15
Error estándar de la media	3,704	3,59	0,0264	1,704	16,49

Con las respectivas consideraciones éticas en relación con la investigación y el manejo de la información en salud y con los avales previos de los comités de ética de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia y de CIFEL, se revisan las bases de datos y se obtiene información de la historia clínica de cada paciente de acuerdo a las variables propuestas en el trabajo de caracterización. En la figura 3 se muestra la distribución por sexo de los pacientes del estudio.

Figura 3: Porcentaje de distribución por sexo de los pacientes con hATTR.



Las características de las variantes genéticas de la hATTR y su significancia clínica se muestran en la tabla 8, el perfil de afectación familiar para cada uno de los pacientes se registra en la tabla 9.

Resultados

Tabla 8: Variantes genéticas TTR (NM 000371.3) en pacientes con hATTR.

Paciente	ADN	Proteína	Cigosis	Significado clínico
1	c.148G>A	p.Val50Met	Heterocigosis	Patogénica
2	c.424G>A	p.Val142Ile	Heterocigosis	Patogénica
3	c.424G>A	p.Val142Ile	Heterocigosis	Patogénica
4	c.148G>A	p.Val50Met	Heterocigosis	Patogénica
5	sin datos	p.Val142Ile	Sin datos	Sin datos
6	c.88T>G	p.Cys30Gly	Heterocigosis	Probablemente Patogénica
7	c.424G>A	p.Val142Ile	Heterocigosis	Patogénica
8	sin datos	p.Val50Met	Sin datos	Sin datos
9	sin datos	p.Val142Ile	Sin datos	Sin datos
10	c.88T>G	p.Cys30Gly	Heterocigosis	Probablemente Patogénica
11	sin datos	p.Val142Ile	Sin datos	Sin datos

Tabla 9: Características acerca de la afectación familiar en pacientes con hATTR.

Paciente	Familiares afectados
1	Si (hermana, sobrina)
2	Si (hija, 4 hermanos, 2 sobrinos)
3	Si (prima)
4	Si (madre, hija, 2 hermanos, tío)
5	No
6	Si (madre)
7	Si (hijo)
8	Si (madre, hija)
9	Si (hermana)
10	Si (hijo)
11	Si (hermano)

Se obtuvieron datos sobre estudios electrofisiológicos convencionales realizados a los pacientes que incluyen resultados de neuroconducciones y electromiografía, sobre la presencia y tipo de compromiso cardiaco y acerca del tratamiento en relación a manejo del dolor y terapia genética en cada uno de los integrantes del grupo, ver tablas 10 y 11.

Tabla 10: Estudios electrofisiológicos y compromiso cardiaco en pacientes con hATTR.

Paciente	EMG+Neuroconducciones	Compromiso cardiaco
1	Normal	Si (bloqueo AV) marcapasos
2	Normal	No
3	Normal	Si (foramen oval permeable)
4	Normal	No
5	STC moderado bilateral	Si (Cardiopatía dilatada, FA)
6	Normal	No
7	Normal	No
8	Normal	Si
9	Normal	Si (cardiopatía hipertrófica)
10	Normal	Si (cardiopatía dilatada)
11	STC severo bilateral	Si (cardiopatía hipertrófica)

Tabla 11: Manejo farmacológico en pacientes con hATTR.

Paciente	Analgésico/Neuromodulador	Terapia Genética
1	Gabapentina	Inotersen
2	Ninguno	Ninguna
3	Ninguno	Ninguna
4	Ninguno	Inotersen
5	Ninguno	Tafamidis
6	Ninguno	Ninguna
7	Ninguno	Ninguna
8	Acetaminofén/Pregabalina	Inotersen
9	Acetaminofén	Inotersen
10	Ninguno	Ninguna
11	Pregabalina	Ninguna

Resultados

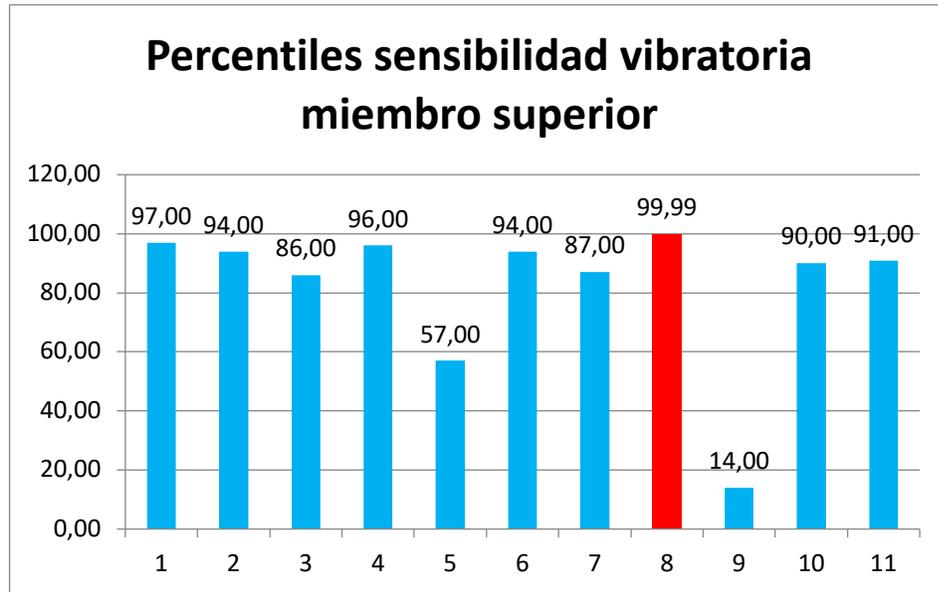
En cuanto a la prueba cuantitativa sensitiva , se obtuvieron datos sobre los umbrales de cada paciente en cada una de la tres modalidades sensitivas evaluadas: vibración, sensibilidad térmica fría y sensibilidad termoalgésica con registro de umbrales para dolor inicial y dolor intermedio. En la tabla 12 se muestra la estadística descriptiva de los percentiles y desviación estándar de los umbrales vibratorios. En la figura 4 se muestran los percentiles y desviación estándar en cuanto a umbrales vibratorios para cada uno de los pacientes. La figura 5 muestra un ejemplo de un resultado anormal en la prueba de sensibilidad vibratoria del QST de uno de los pacientes del estudio.

Tabla 12: Estadística descriptiva de los umbrales vibratorios en el QST en pacientes con hATTR.

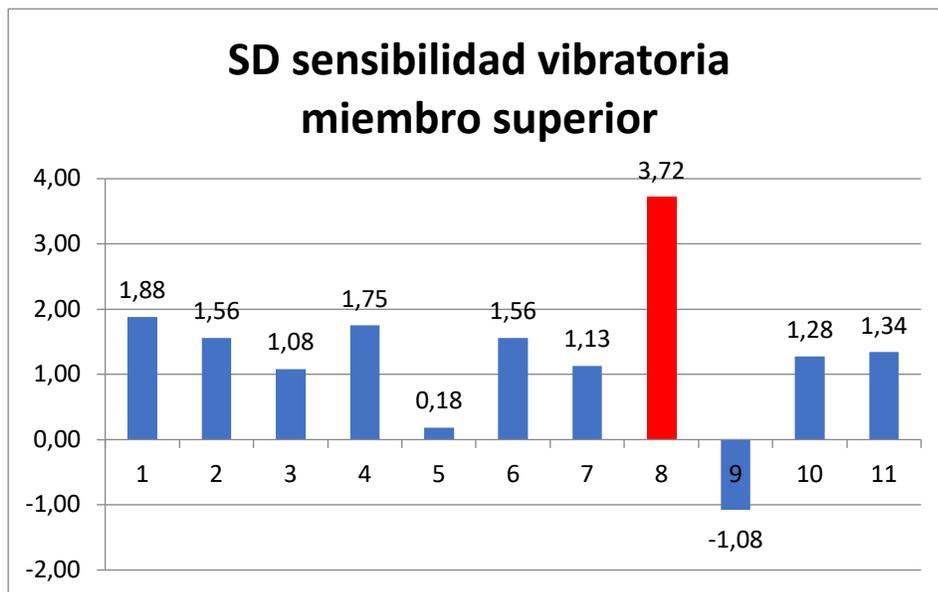
	Umbral Vibratorio miembro superior	SD	Umbral Vibratorio miembro inferior	SD
Numero de valores	11	11	11	11,00
Media	82,36	1,31	54,6	0,35
Error típico	7,67	0,35	10,4	0,43
Mediana	91	1,34	48	-0,05
Moda	94	1,56	98	2,05
Desviación estándar	25,43	1,16	34,6	1,41
Rango	85,99	4,80	94,7	4,41
Mínimo	14	-1,08	5	-1,65
Máximo	99,99	3,72	99,7	2,76

Figura 4: Umbrales vibratorios y SD del QST de pacientes con hATTR.

A)

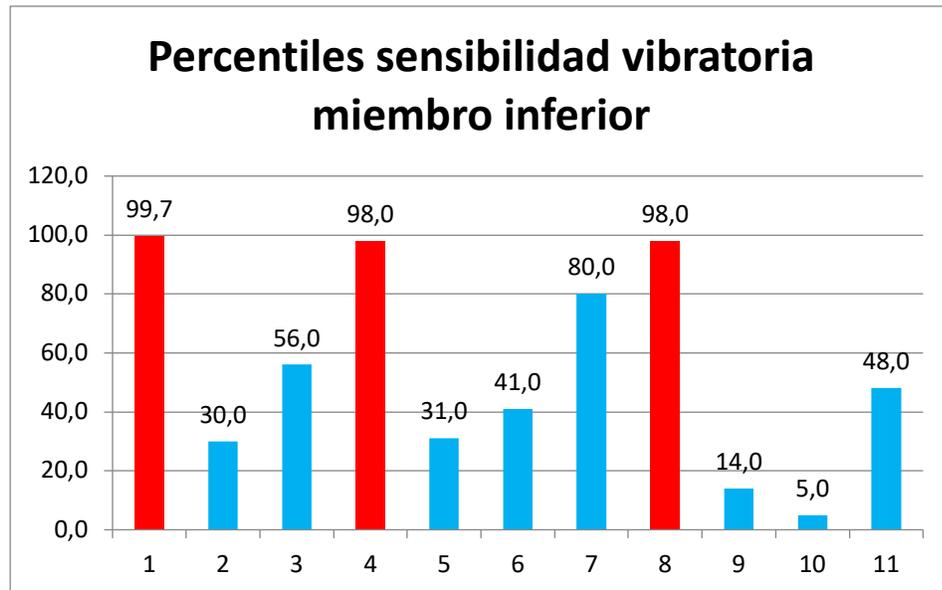


B)

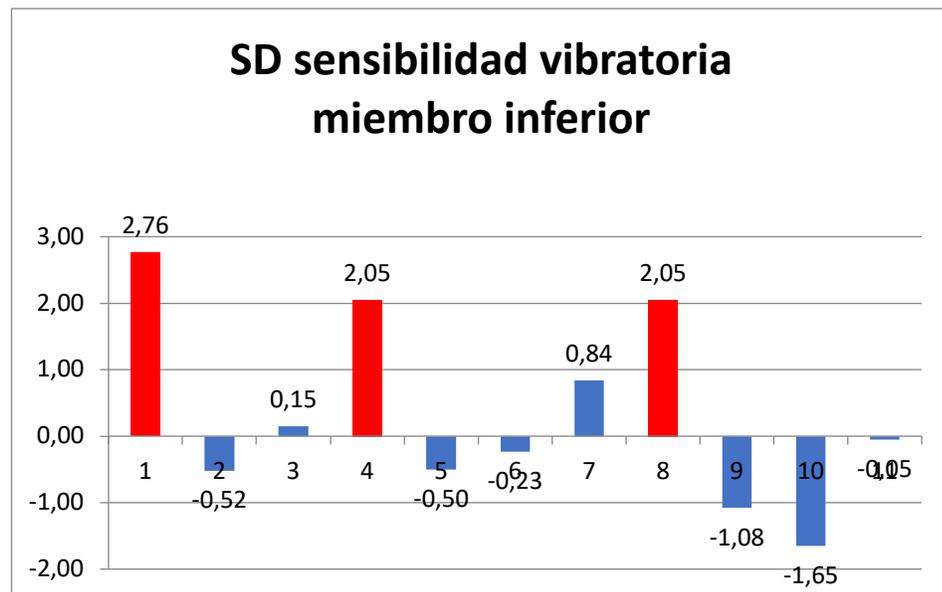


Resultados

C)

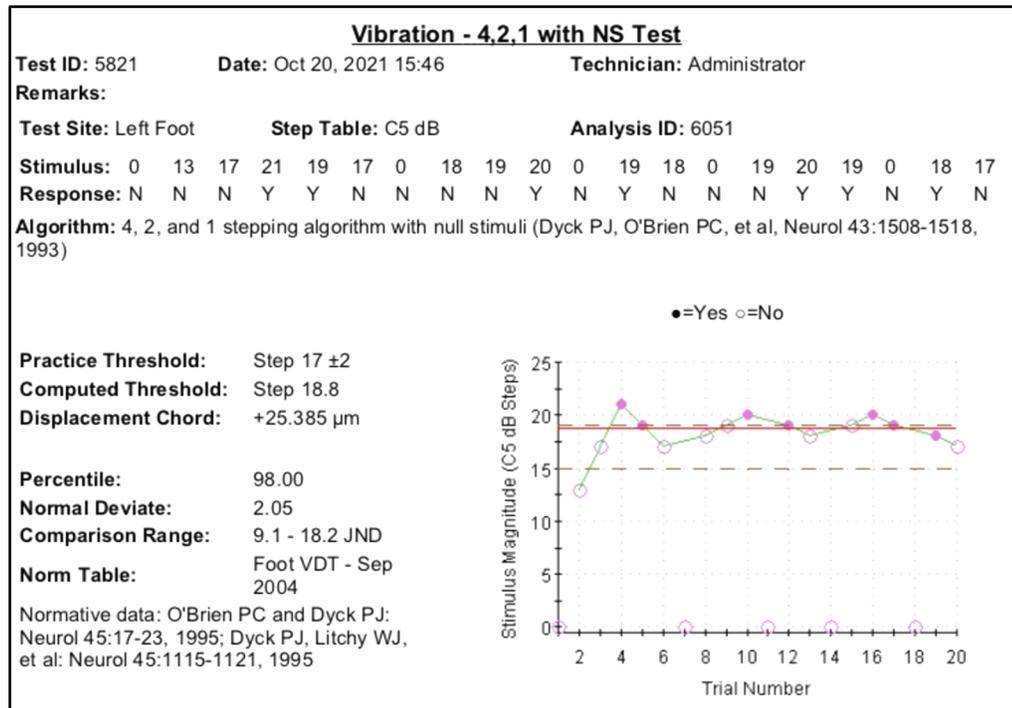


D)



Se resaltan los valores anormales. A) Percentiles de umbrales vibratorios miembro superior, B) Desviación estándar de umbrales vibratorios miembro superior, C) Percentiles de umbrales vibratorios miembro inferior, D) Desviación estándar de umbrales vibratorios miembro inferior.

Figura 5: Ejemplo ilustrativo de un resultado anormal en la prueba vibratoria del QST (paciente 8).



En la tabla 13 se muestra la estadística descriptiva de los percentiles y desviación estándar de los umbrales de sensibilidad térmica fría. En la figura 6 se muestran los percentiles y desviación estándar en cuanto a umbrales de sensibilidad térmica fría para cada uno de los pacientes. La figura 7 muestra un ejemplo de un resultado anormal en la prueba de sensibilidad térmica fría del QST de uno de los pacientes del estudio.

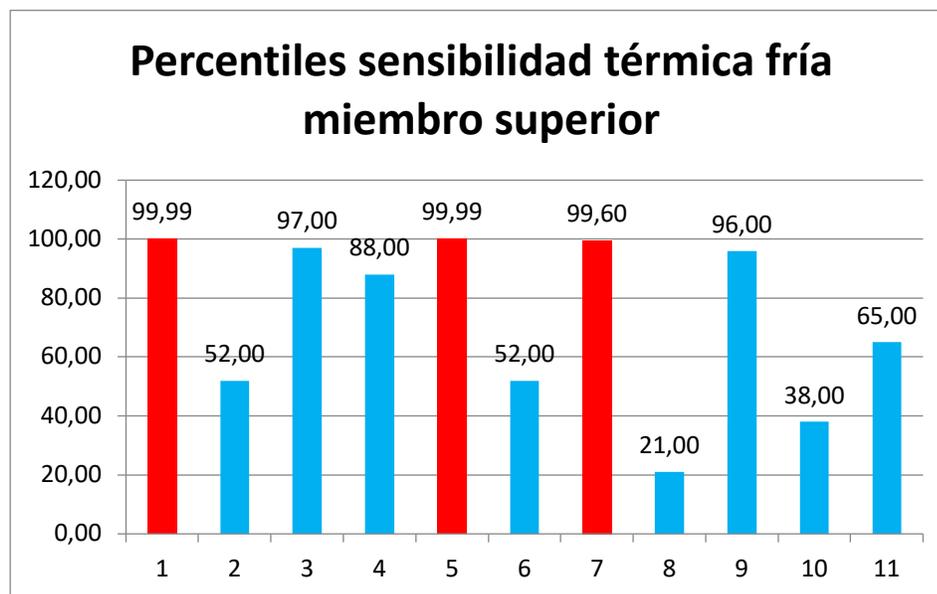
Resultados

Tabla 13: Estadística descriptiva de los umbrales térmicos fríos en el QST en pacientes con hATTR.

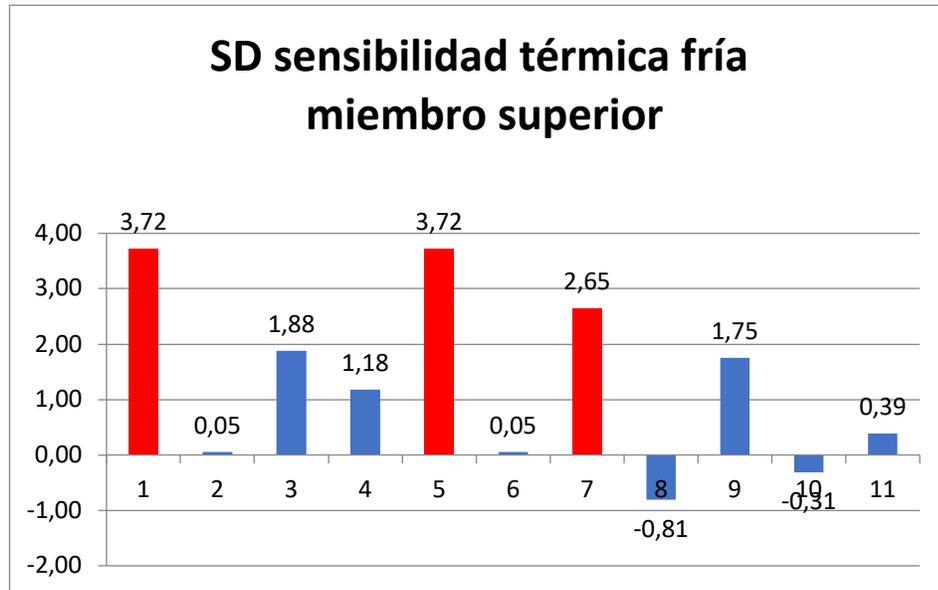
	Umbrales térmicos fríos miembro superior		Umbrales térmicos fríos miembro inferior	
		SD		SD
Número de valores	11	11	11	11
Media	73,51	1,30	55,63	0,74
Error típico	8,72	0,48	9,68	0,57
Mediana	88	1,18	53	0,08
Moda	99,99	3,72	99,98	NA
Desviación estándar	28,93	1,58	32,10	1,88
Rango	78,99	4,53	89,99	5,00
Mínimo	21	-0,81	10	-1,28
Máximo	99,99	3,72	99,99	3,72

Figura 6: Umbrales térmicos fríos y SD del QST de pacientes con hATTR.

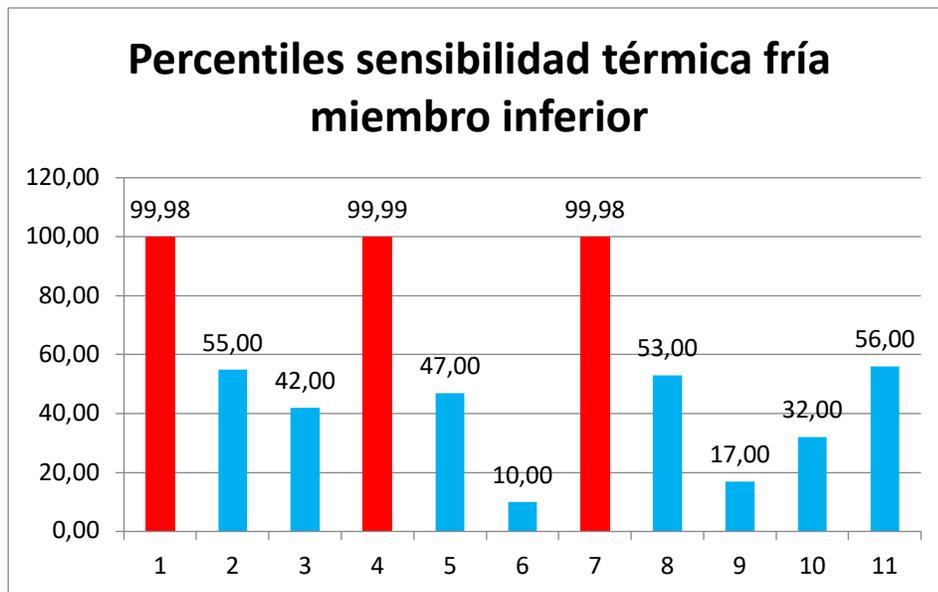
A)



B)

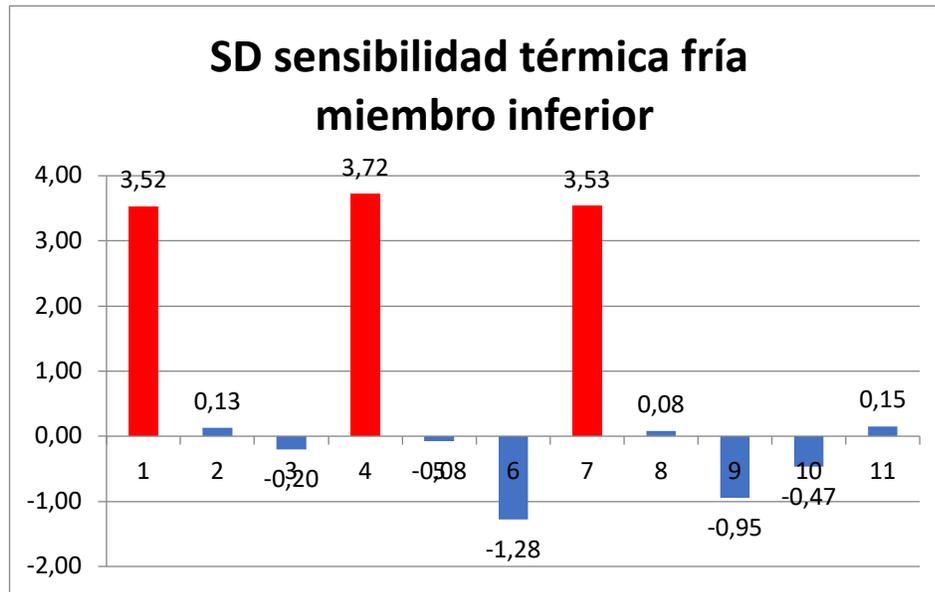


C)



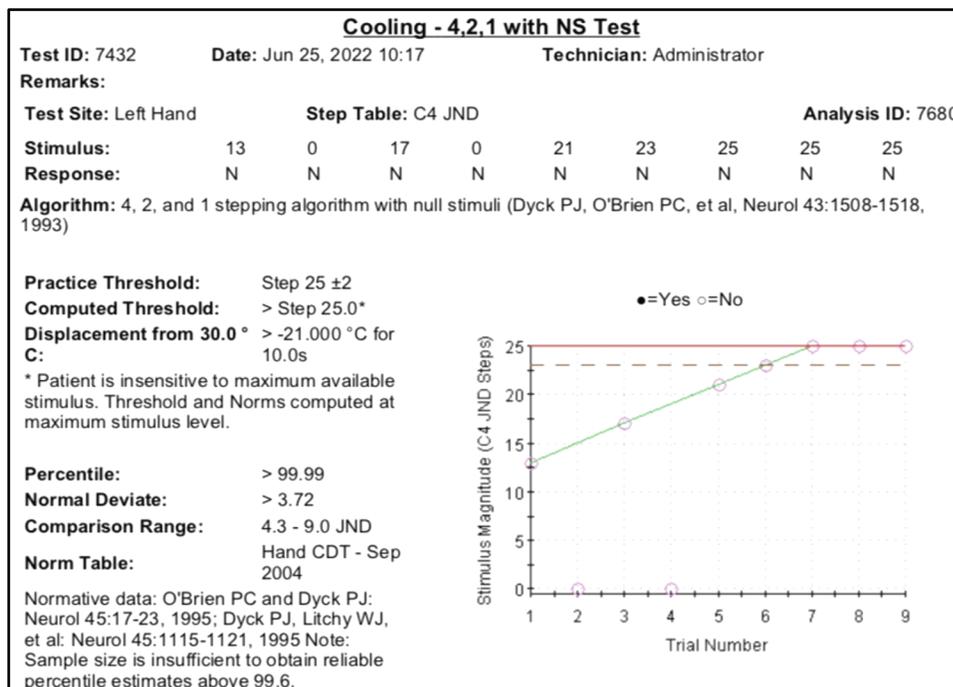
Resultados

D)



Se resaltan los valores anormales. A) Percentiles de umbrales térmicos fríos miembro superior, B) Desviación estándar de umbrales térmicos fríos miembro superior, C) Percentiles de umbrales térmicos fríos miembro inferior, D) Desviación estándar de umbrales térmicos fríos miembro inferior.

Figura 7: Ejemplo ilustrativo de un resultado anormal en la prueba térmica fría del QST (paciente 1).



En la tabla 14 se muestra la estadística descriptiva de los percentiles y desviación estándar de los umbrales de dolor inicial HP 0.5, que corresponden al primer momento en que la sensación térmica caliente es percibida como dolorosa para el paciente. En la figura 8 se muestran los percentiles y desviación estándar en cuanto a umbrales de dolor inicial HP 0.5 para cada uno de los pacientes. La figura 9 muestra un ejemplo de un resultado anormal en la prueba termoalgésica dolor inicial HP 0.5 del QST de uno de los pacientes del estudio.

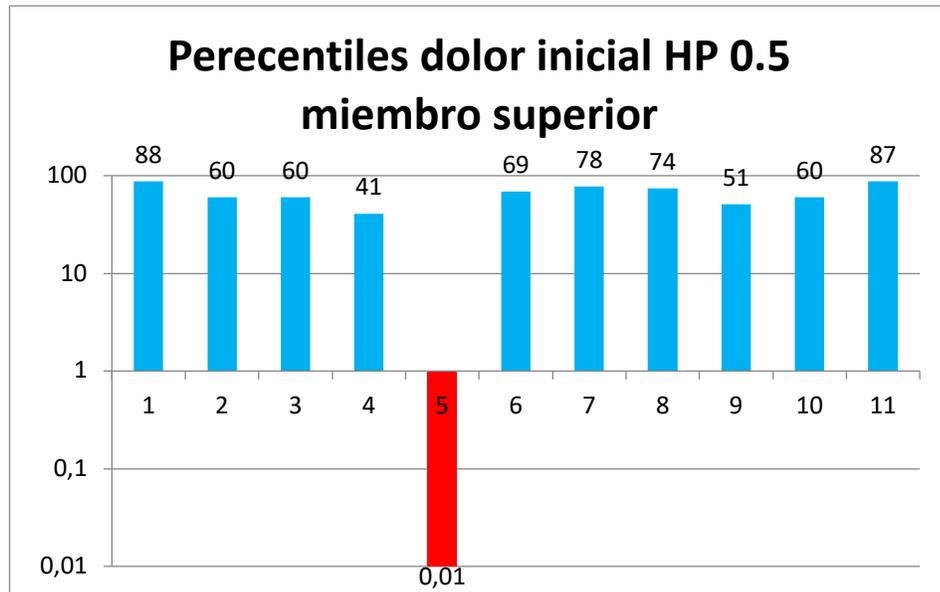
Tabla 14: Estadística descriptiva de los umbrales de dolor inicial HP 0.5 en el QST en pacientes con hATTR.

	Umbral		Umbral	
	dolor inicial HP 0.5 miembro superior	SD	dolor inicial HP 0.5 miembro inferior	SD
Numero de valores	11	11	11	11
Media	60,73	0,10	52,18	0,07
Error típico	7,48	0,40	9,31	0,54
Mediana	60	0,25	50	0,00
Moda	60	0,25	NA	NA
Desviación estándar	24,80	1,34	30,88	1,78
Rango	87,99	4,90	99,98	7,44
Mínimo	0,01	-3,72	0,01	-3,72
Máximo	88	1,18	99,99	3,72

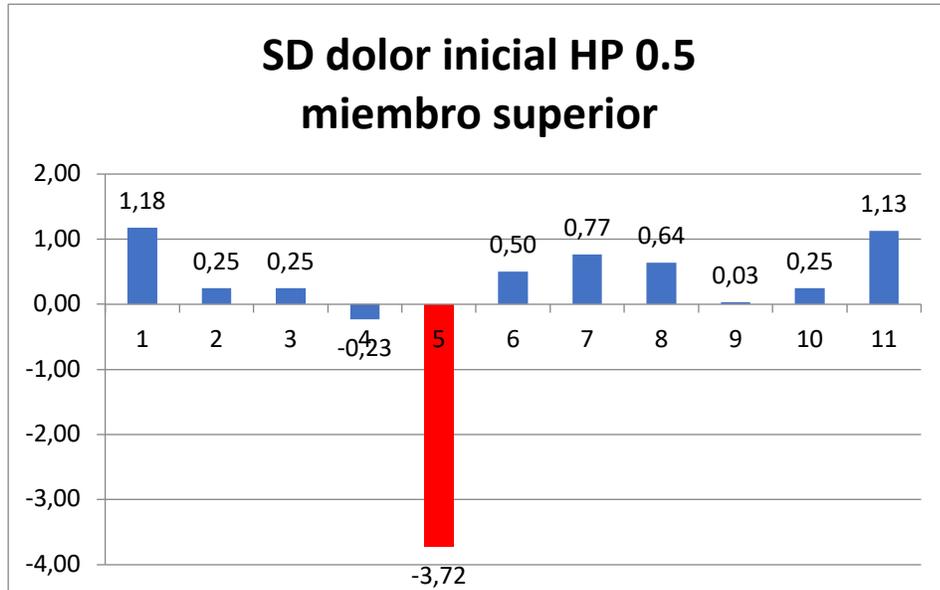
Resultados

Figura 8: Umbral dolor inicial HP 0.5 y SD del QST de pacientes con hATTR.

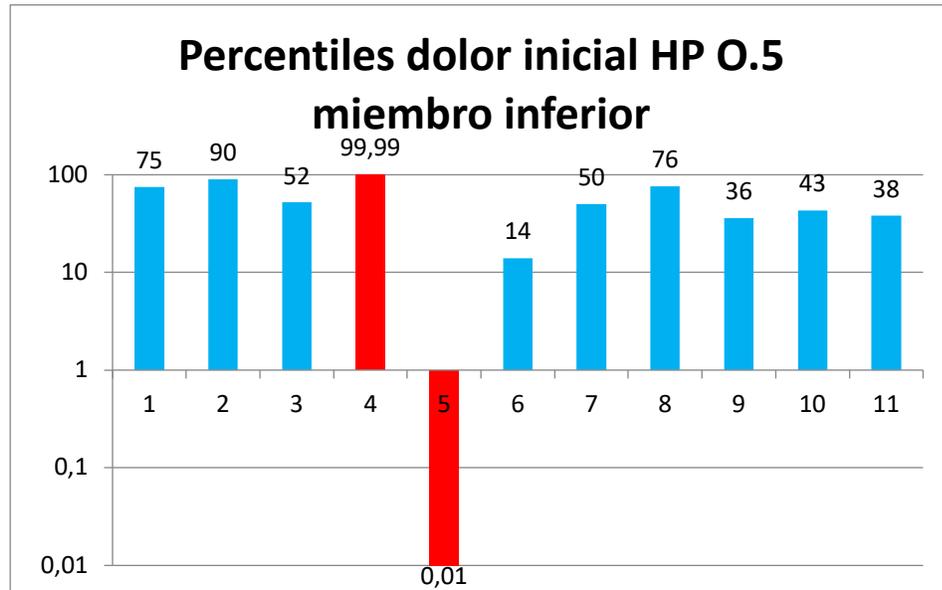
A)



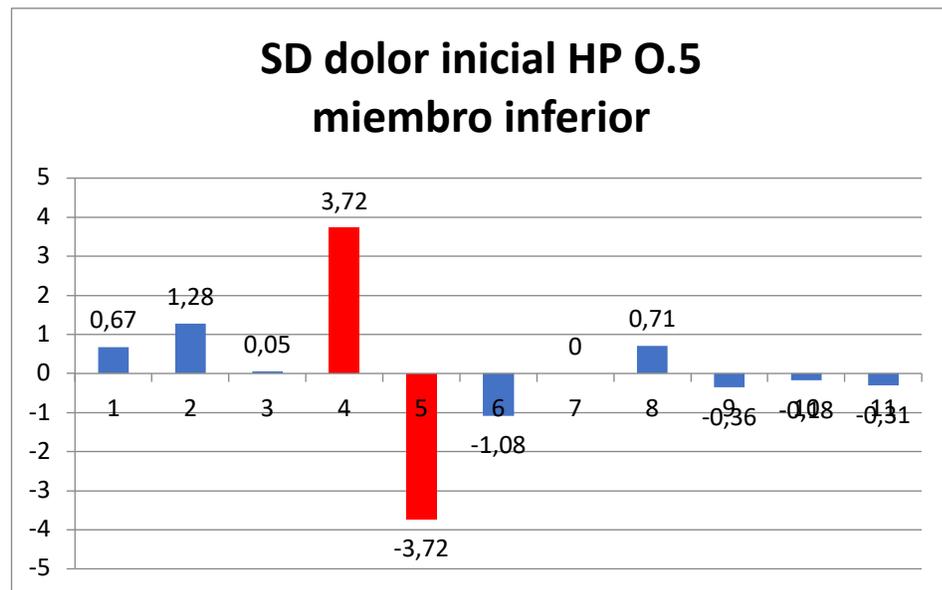
B)



C)



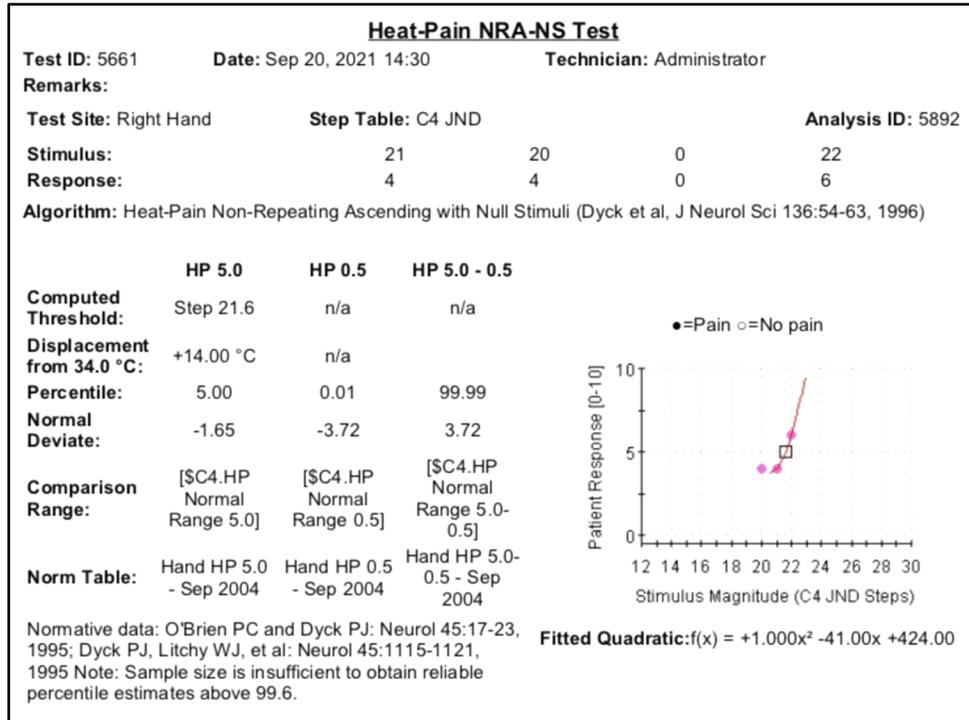
D)



Se resaltan los valores anormales. A) Percentiles de umbrales de dolor inicial HP 0.5 miembro superior, B) Desviación estándar de umbrales de dolor inicial HP 0.5 miembro superior, C) Percentiles de umbrales de dolor inicial HP 0.5 miembro inferior, D) Desviación estándar de umbrales de dolor inicial HP 0.5 miembro inferior.

Resultados

Figura 9: Ejemplo de un resultado anormal en la prueba dolor inicial HP 0.5 QST (paciente 5).



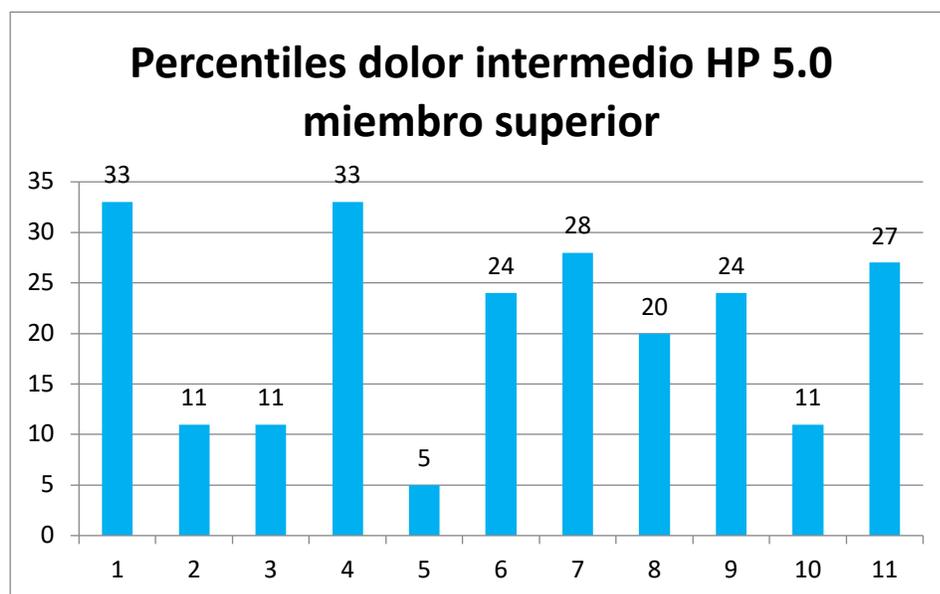
En la tabla 15 se muestra la estadística descriptiva de los percentiles y desviación estándar de los umbrales de dolor intermedio HP 5.0, que corresponden momento en el que la calificación del dolor percibido con el estímulo térmico caliente por parte del paciente tiene un puntaje de 5 o superior en la escala análoga visual. En la figura 10 se muestran los percentiles y desviación estándar en cuanto a umbrales de dolor intermedio HP 5.0 para cada uno de los pacientes. La figura 11 muestra un ejemplo de un resultado anormal en la prueba termoalgésica de dolor intermedio HP 5.0 del QST de uno de los pacientes del estudio.

Tabla 15: Estadística descriptiva de los umbrales de dolor intermedio HP 5.0 en el QST en pacientes con hATTR.

	Umbrales dolor intermedio HP 5.0 miembro superior		Umbrales dolor intermedio HP 5.0 miembro inferior	
		SD		SD
Número de valores	11	11	11	11
Media	20,64	-0,88	21,13	-0,87
Error típico	2,93	0,12	8,85	0,50
Mediana	24	-0,71	7	-1,48
Moda	11	-1,23	7	-1,48
Desviación estándar	9,73	0,40	29,36	1,65
Rango	28	1,21	99,59	6,37
Mínimo	5	-1,65	0,40	-2,65
Máximo	33	-0,44	99,99	3,72

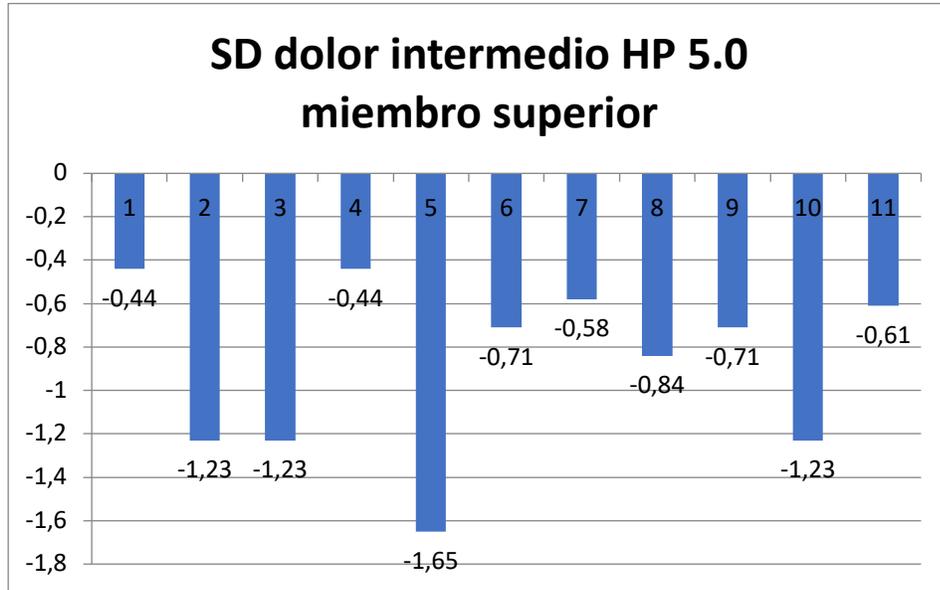
Figura 10: Umbrales dolor intermedio HP 5.0 y SD del QST de pacientes con hATTR.

A)

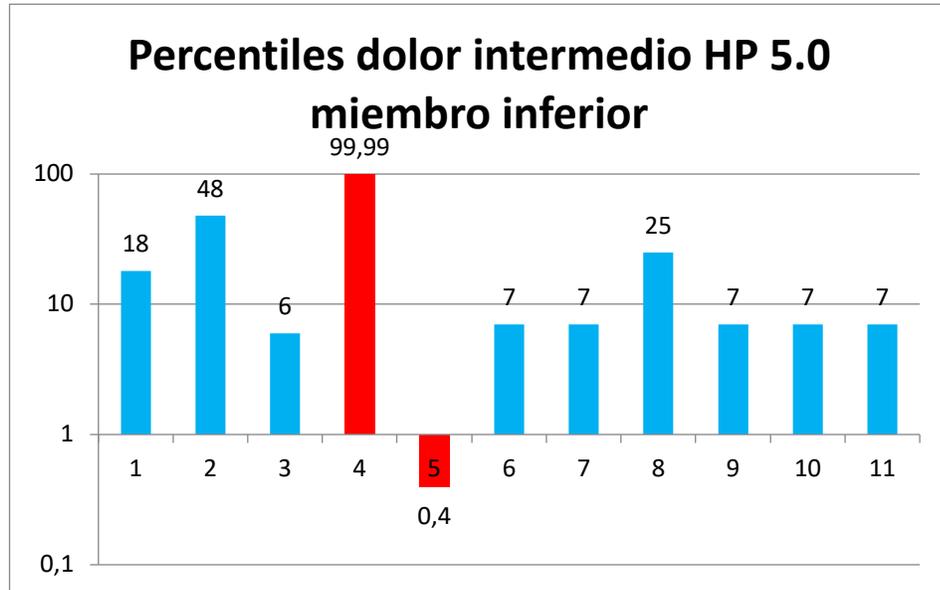


Resultados

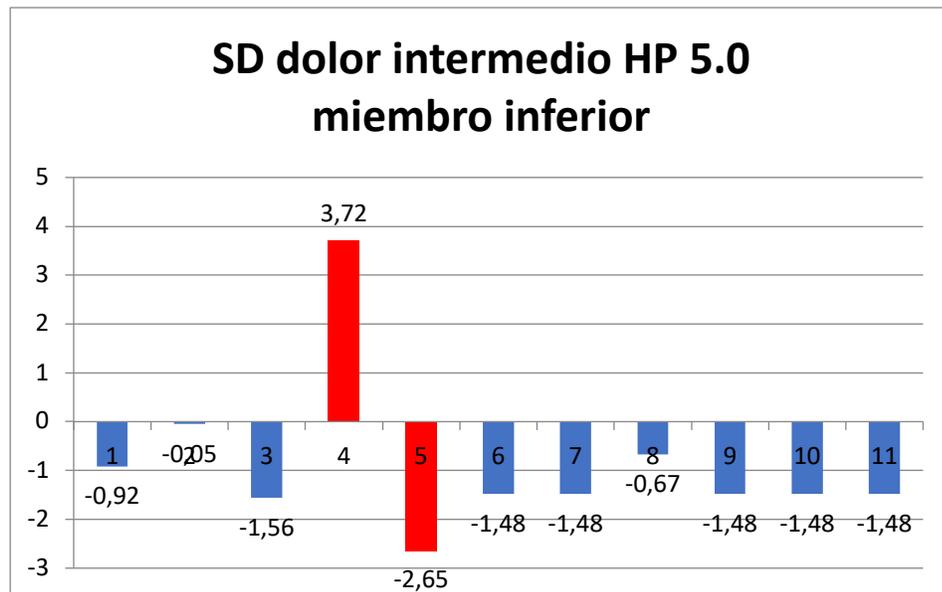
B)



C)

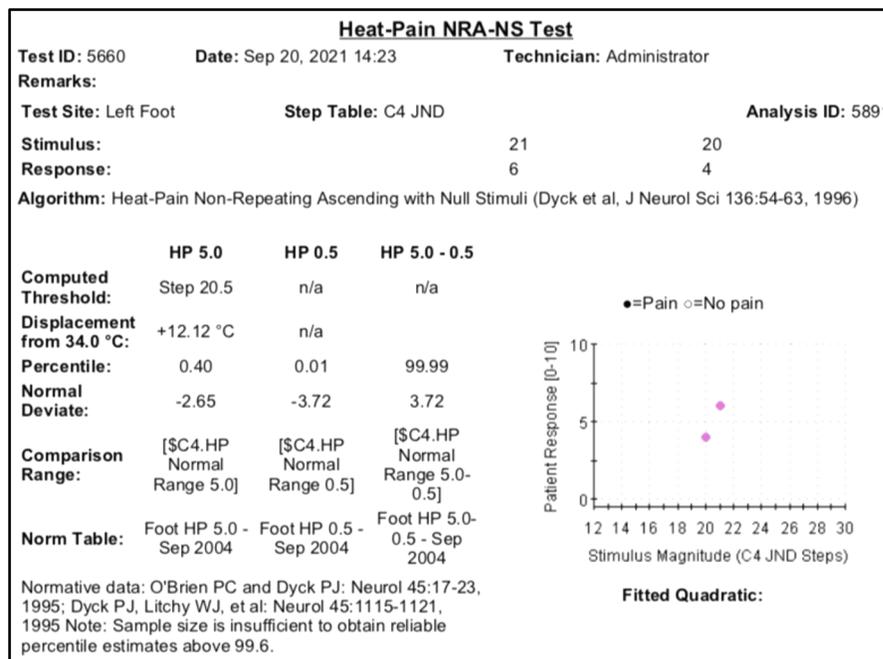


D)



Se resaltan los valores anormales. A) Percentiles de umbrales de dolor intermedio HP 5.0 miembro superior, B) Desviación estándar de umbrales de dolor intermedio HP 5.0 miembro superior, C) Percentiles de umbrales de dolor intermedio HP 5.0 miembro inferior, D) Desviación estándar de umbrales de dolor intermedio HP 5.0 miembro inferior.

Figura 11: Ejemplo de un resultado anormal en la prueba dolor intermedio HP 5.0 (paciente 5).



Resultados

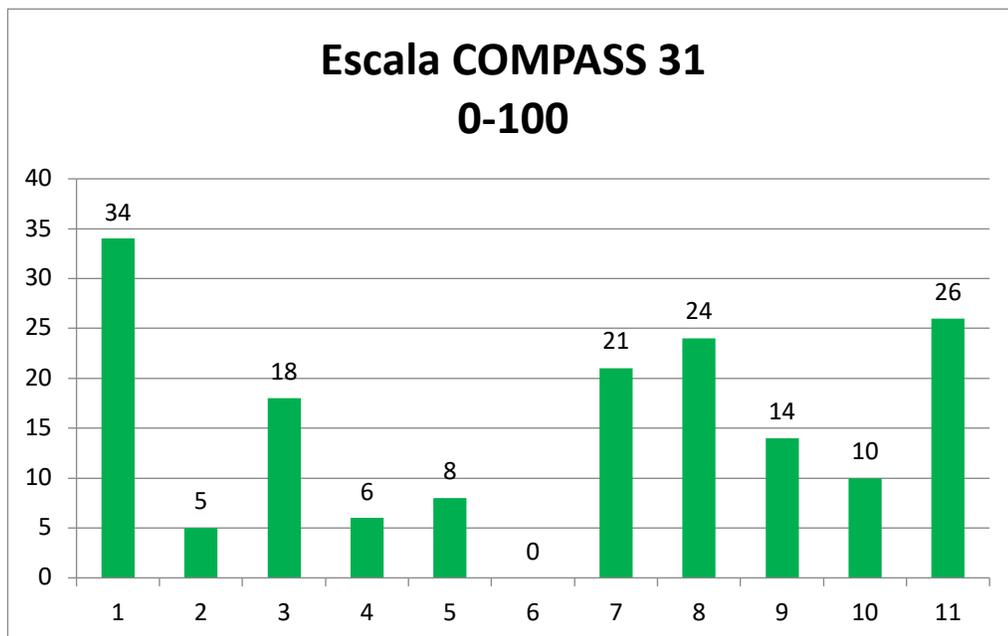
La tabla 16 muestra la estadística descriptiva de las puntuaciones en la escala compuesta de síntomas autonómicos COMPASS 31.

Tabla 16: Estadística descriptiva de la escala COMPASS 31 en pacientes con hATTR.

	COMPASS 31
Numero de valores	11
Mínimo	0
Percentil 25%	6
Mediana	14
Percentil 75%	24
Máximo	34
Rango	34
Media	15,09
Desviación estándar	10,44
Error estándar de la media	3,146

La figura 12 se muestra el puntaje en COMPASS 31 para cada uno de los pacientes.

Figura 12: Puntajes COMPASS 31 de los pacientes con hATTR



La tabla 17 muestra la estadística descriptiva de la puntuación total y del puntaje para cada uno de los dominios de la escala de severidad de la neuropatía Norfolk, las figura 13 muestra los puntajes obtenidos en los dominios síntomas, complicaciones, actividades de la vida diaria en esta escala y también el puntaje total para cada uno de los pacientes que se recolectaron en este estudio.

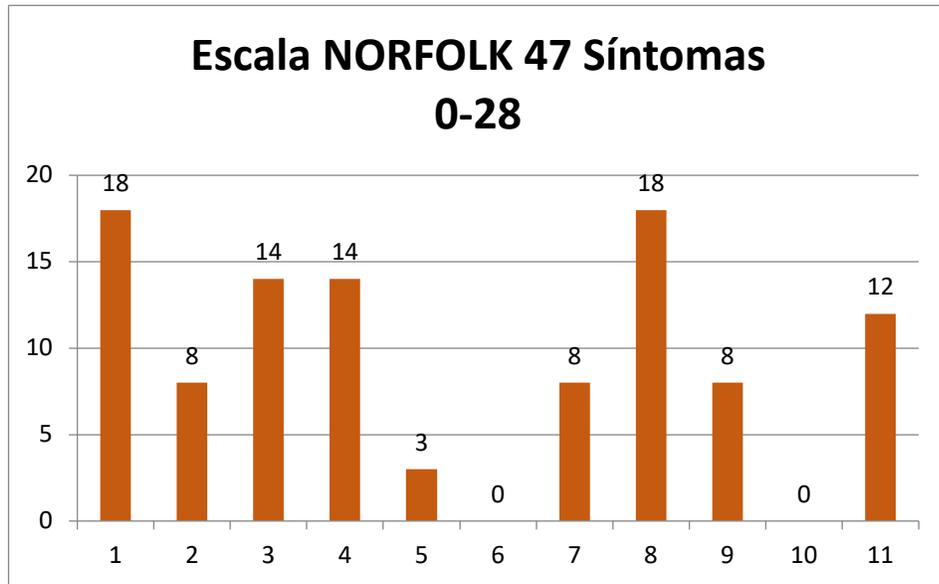
Tabla 17: Estadística descriptiva de la escala Norfolk en pacientes con hATTR.

	Síntomas 0-28	Complicaciones 0-4	Actividades Vida diaria 0-80	Estado de salud 0-45	Norfolk Total 0-157
Numero de valores	11	11	11	11	11
Mínimo	0	0	0	0	0
Percentil 25%	3	1	1	0	7
Mediana	8	1	3	2	17
Percentil 75%	14	1	18	13	37
Máximo	18	1	33	35	87
Rango	18	1	33	35	87
Media	9,364	0,8182	9	7	26,18
Desviación estándar	6,485	0,4045	11,11	10,71	26,68
Error estándar de la media	1,955	0,122	3,349	3,228	8,045

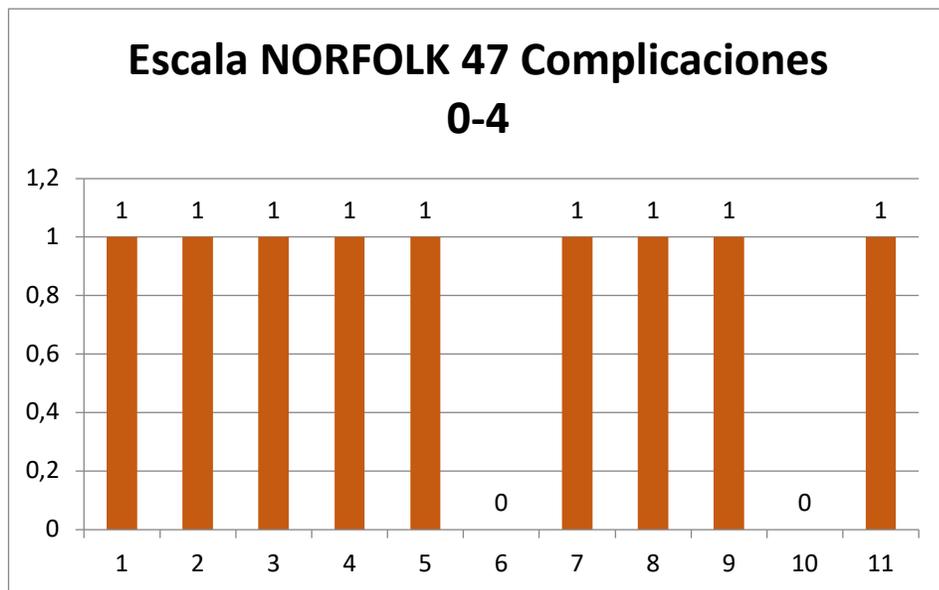
Resultados

Figura 13: Puntajes de la escala Norfolk y sus dominios de los pacientes con hATTR.

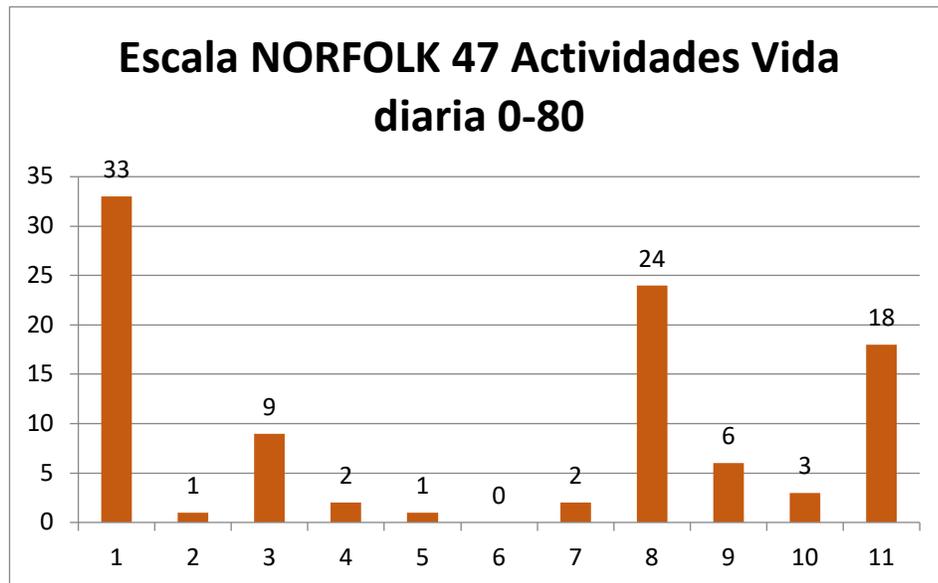
A)



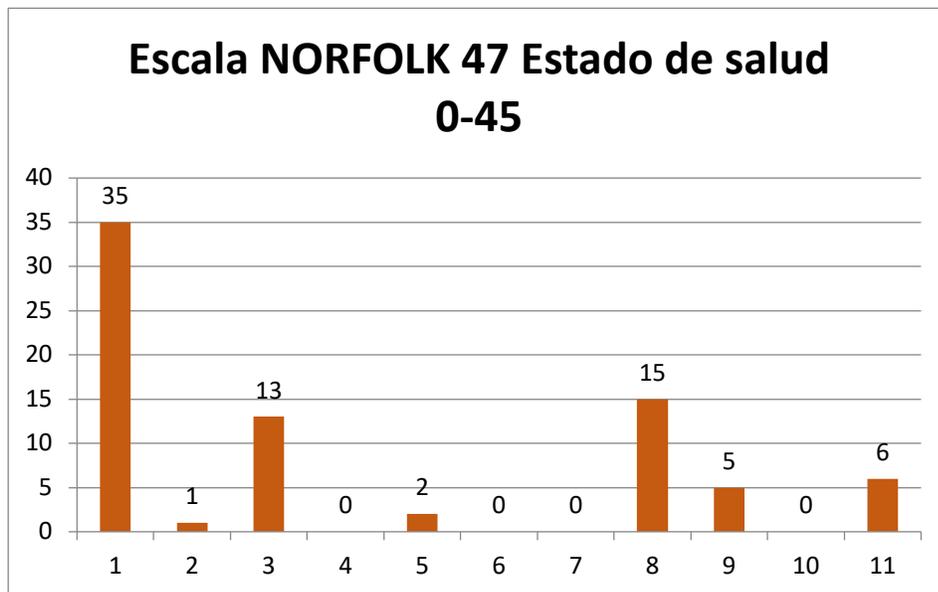
B)



C)

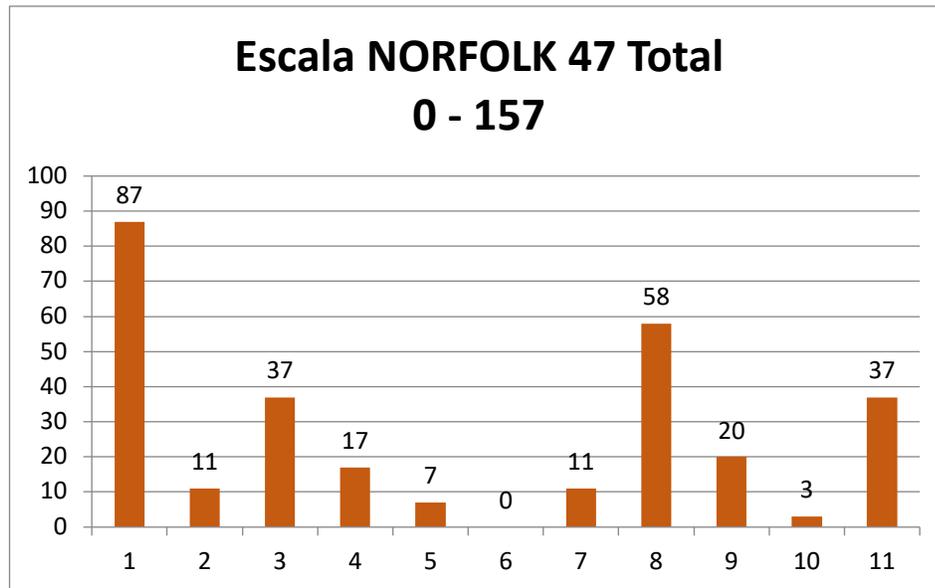


D)



Resultados

E)



A) *Dominio síntomas*, B) *Dominio complicaciones*, C) *Dominio actividades de la vida*
B) *díaria*, D) *Dominio estado de salud*, E) *Puntaje total Norfolk*.

6.2. Correlaciones

Se realizó el análisis estadístico de correlación no paramétrica de Spearman. Este tipo de análisis permite establecer relaciones entre variables que no siguen una distribución normal y además como en este caso, cuando se trata de muestras pequeñas. Se analizó la relación entre los resultados numéricos de los percentiles obtenidos en cada una de las modalidades sensitivas que evalúa el QST para miembros superiores e inferiores y los puntajes de las escalas Norfolk y COMPASS 31 utilizadas para valoración de severidad y disautonomía respectivamente. A continuación, se describen los hallazgos de estos análisis.

6.2.1. Umbrales vibratorios miembros superiores.

La prueba vibratoria de los miembros superiores y los puntajes de las escalas Norfolk y COMPASS 31 no mostraron correlaciones estadísticamente significativas.

6.2.2. Umbrales vibratorios miembros inferiores.

La prueba cuantitativa vibratoria de los miembros inferiores mostró correlaciones significativas con el puntaje total de la escala Norfolk ($p=0,03$) ($r=0,64$; IC 95%= 0,04595 to 0,9001). Ver tabla 18 y figura 14.

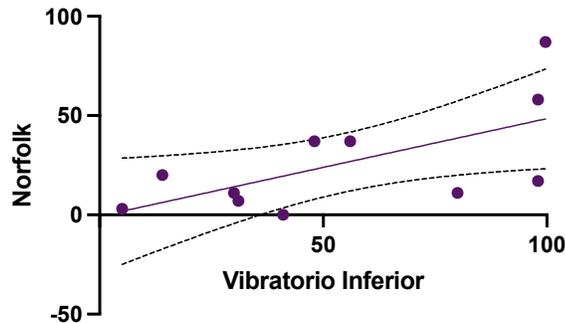
Tabla 18: Correlaciones de percentiles de umbrales vibratorios miembros inferiores y escalas Norfolk y COMPASS 31.

Spearman r	Vibratorio inferior	Vibratorio inferior
	COMPASS	NORFOLK
R	0,5103	0,6407
Intervalo de confianza 95%	-0,1492 to 0,8556	0,04595 to 0,9001
Valor P		
P (prueba de dos colas)	0,1113	0,0373
Resumen del valor P	ns	*
Valor exacto/aproximado de P	Exacto	Exacto
Significativo? (alpha = 0.05)	No	Si
Número de pares XY	11	11

Resultados

Figura 14: Correlación de la sensibilidad vibratoria del miembro inferior con el puntaje total de la escala Norfolk

($r=0,64$; $p= 0,03$)



6.2.3. Umbrales térmicos miembros superiores.

La correlación de los percentiles de la prueba de sensibilidad térmica fría de miembros superiores con el puntaje de las escalas Norfolk y COMPASS 31, no mostró significancia estadística.

6.2.4. Umbrales térmicos fríos miembros inferiores.

La prueba cuantitativa del frío en miembros inferiores no mostró correlaciones estadísticamente significativas con las escalas clínicas Norfolk y COMPASS 31.

6.2.5. Umbrales de dolor intermedio HP 5.0 miembros superiores.

La prueba cuantitativa HP 5.0 de miembros superiores no mostró correlaciones estadísticamente significativas con las escalas clínicas Norfolk y COMPASS 31.

6.2.6. Umbrales de dolor intermedio HP 5.0 miembros inferiores.

La prueba cuantitativa HP 5.0 de los miembros inferiores no mostró correlaciones estadísticamente significativas con las escalas clínicas Norfolk y COMPASS 31.

6.2.7. Umbrales de dolor inicial HP 0.5 miembros superiores.

La correlación de los percentiles de la prueba HP 0,5 de los miembros superiores con el puntaje total de la escala Norfolk obtuvo significancia estadística ($p=0,02$) ($r=0,67$; IC 95%=-0,1492 to 0,8556). Ver tabla 19 y figura 15.

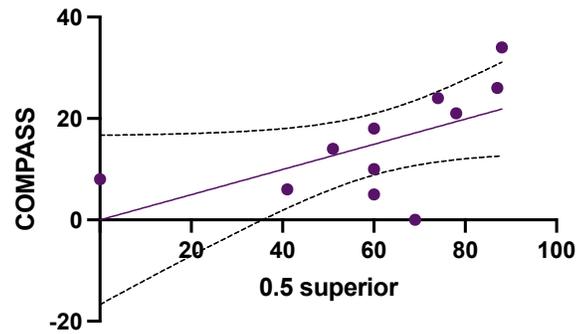
Tabla 19: Correlaciones de percentiles de umbrales de dolor inicial HP 0.5 en miembros superiores y escalas Norfolk y COMPASS 31.

Spearman r	HP 0.5 superior COMPASS	HP 0.5 superior NORFOLK
r	0,6789	0,4470
Intervalo de confianza 95%	-0,1492 to 0,8556	0,04595 to 0,9001
Valor P	0,1132 to 0,9122	-0,2284 to 0,8319
P (prueba de dos colas)	0,0257	0,1695
Resumen del valor P	*	ns
Valor exacto/aproximado de P	Exacto	Exacto
Significativo? (alpha = 0.05)	Si	NO
Número de pares XY	11	11

Resultados

Figura 15: Correlación de la sensibilidad dolor inicial HP 0.5 de miembros superiores con el puntaje total de la escala COMPASS 31.

$(r=0,67; p= 0,02)$



6.2.8. Umbrales de dolor inicial HP 0.5 miembros inferiores.

La prueba cuantitativa HP 0.5 en los miembros inferiores no mostró correlaciones estadísticamente significativas con las escalas clínicas Norfolk y COMPASS 31.

7. Discusión

Aunque Colombia no es un país endémico de la hATTR, en nuestra búsqueda se encontraron 11 pacientes con diagnóstico confirmado a través del estudio genético. De acuerdo a información de la historia clínica, dentro de este grupo tan solo un paciente no informa casos confirmados de la enfermedad en su grupo familiar. Puede anotarse entonces que la prevalencia de hATTR se ha incrementado en los últimos años en el país, donde para 2013 solo se tenía registro de 3 casos (Pérez Zauner, 2016). Por otro lado, este aumento de casos en el país, puede explicarse por la búsqueda activa de la condición. Es claro que existe un sub-diagnóstico, varios enmascaradores de la enfermedad y varios diagnósticos diferenciales, la hATTR cuenta con un manejo farmacológico modificador del curso de la enfermedad, lo cual la sitúa en el panorama clínico para detección y manejo temprano (Hawkins et al., 2015).

Entre nuestros pacientes se encontró un porcentaje mayor de casos correspondientes al sexo masculino (54,54%) en relación con las mujeres (45,45%). El promedio de edad fue de 55,2 años con valor mínimo de 35,8, valor máximo de 75,7 y un rango de 39,9 años. Estos datos coinciden con los reportes de la literatura donde el debut ocurre generalmente en el sexo masculino alrededor de la quinta década de la vida en regiones no endémicas (Sekijima et al., 2018).

En general el estado nutricional del grupo se encontró con tendencia al sobrepeso inicial con IMC promedio de 26,73 kg/m², valor mínimo 19,5, valor máximo de 38,8 y rango de 19,3. Generalmente etapas avanzadas de la enfermedad comprometen el componente gastrointestinal por afectación del sistema nervioso autónomo deteriorando el estado nutricional (Matsunaga et al., 2002). Por lo tanto, ninguno de los pacientes del estudio se encontraba en fase avanzada de la enfermedad.

Discusión

El tiempo promedio entre la confirmación genética y el inicio de los síntomas en nuestro grupo de pacientes fue de 37,6 meses con valor mínimo de 4,4 meses, valor máximo de 153,7 meses, y un rango de 149,3 meses. En contraste, el tiempo promedio de diagnóstico reportado en publicaciones científicas es de 5 años (60 meses) para zonas no endémicas (Luigetti et al., 2020). El menor intervalo de tiempo entre los síntomas y el diagnóstico en nuestro país podría explicarse por la alta presencia de casos familiares en cada uno de los pacientes de este grupo y la mayor disponibilidad de pruebas genéticas en la actualidad.

En cuanto a los estudios electrofisiológicos convencionales solo dos pacientes (18,1%) con edades de 65 y 75 años tenían reporte de pruebas anormales con diagnóstico de síndrome del túnel del carpo bilateral severo y moderado respectivamente. En la hATTR es frecuente encontrar depósito amiloide en diferentes tejidos blandos, entre ellos, el ligamento transversal del carpo que puede causar atrapamiento del nervio mediano y manifestarse como un síndrome del túnel del carpo bilateral (Planté-Bordeneuve & Said, 2011). En nuestros pacientes no es posible concluir si la afectación por atrapamiento del nervio mediano sea secundaria a la hATTR o a otros factores de riesgo asociados sin disponer de biopsia de ese tejido.

En cuanto al manejo farmacológico 4 pacientes recibían analgésicos, tres de ellos con neuromoduladores. Además 5 pacientes se encontraban con tratamiento modificador de la enfermedad, cuatro de ellos con silenciador del gen TTR y uno con estabilizador de la proteína transtiretina. La terapéutica con neuromoduladores generalmente requiere su inicio desde las fases tempranas de la enfermedad (Adams et al., 2016). Los fármacos estabilizadores de la proteína y los silenciadores del gen disminuyen la progresión de la enfermedad, pero solo algunas veces detienen la progresión del compromiso del nervio (Hawkins et al., 2015).

De las 140 mutaciones en el gen que codifica la transtiretina, se ha encontrado que más del 50% de los casos corresponden a la mutación ATTRVal50Met, y es frecuente que esta variante asocie manifestaciones neurológicas (Kaku & Berk, 2019). En esta investigación tan solo el 27,2% (3 pacientes) de los casos corresponde a esta variante. Por otra parte, se ha reportado en la literatura que en áreas no endémicas es frecuente la prevalencia de la mutación ATTRVal142Ile la cual se asocia con manifestaciones cardíacas (Maurer et al.,

2016). Esta última fue la variante más frecuente en el grupo de pacientes de este estudio, representando el 54,5% (6 pacientes). Además, se encontró un 18,1% (2 pacientes) de prevalencia de la variante ATTRCys30Gly. Aunque las variantes más frecuentes se asocian con compromiso neurológico o cardíaco respectivamente, la presentación clínica es muy heterogénea con un amplio espectro de manifestaciones (Luigetti et al., 2020). Por ejemplo, en este grupo de estudio 72,7% (8 pacientes) refieren alteraciones cardíacas sin clara relación con una variante en especial.

Para la detección del compromiso de las fibras nerviosas, en todos los pacientes se realizó al análisis cuantitativo sensitivo con los siguientes hallazgos:

a) tres pacientes mostraron compromiso de la sensibilidad vibratoria del tipo hiposensibilidad, solo uno de ellos evidenció compromiso simultáneo en miembros superiores e inferiores y los dos restantes únicamente en los miembros inferiores. Los tres pacientes eran portadores de la variante Val50Met la cual se ha relacionado con el fenotipo de neuropatía (Kaku & Berk, 2019). Es importante recordar que la modalidad vibratoria evalúa las fibras A β , que son de mielinizadas y de mayor tamaño, en zonas no endémicas los hallazgos de la neuropatía pueden comprometer desde fases iniciales a las fibras grandes y pequeñas (Sekijima et al., 2018). Los tres pacientes con el hallazgo tenían estudios de neuroconducción previos con reportes normales.

b) cuatro pacientes evidenciaron alteraciones del tipo hiposensibilidad térmica fría, dos de ellos con compromiso en miembros superiores e inferiores, de los dos restantes uno presentó la alteración en miembros superiores y el otro en las extremidades inferiores, dos de ellos también habían presentado alteración en la prueba vibratoria.

c) en relación a la sensibilidad termoalgésica dos pacientes presentaron anomalía en las pruebas, uno con fenómeno de hipoalgesia tanto para el dolor inicial como el intermedio en percentiles extremos configurando un perfil de anestesia unilateral, el otro paciente por el contrario mostró patrón de alodinia e hiperalgesia.

Discusión

En 5 pacientes se detectaron anormalidades en las pruebas sensitivas y en 3 de ellos la alteración se evidencio en al menos 2 modalidades confirmando el diagnostico de neuropatía de fibra pequeña. Este resultado se corresponde con el perfil de los pacientes de las regiones no endémicas de la enfermedad como el caso colombiano donde la prevalencia de la neuropatía por amiloidosis es menor (Maurer et al., 2016).

El 90,9% de los pacientes puntuó en la escala COMPASS 31 sin alcanzar valores extremos, esto refleja que la mayoría de los pacientes tienen al menos un compromiso inicial de las fibras pequeñas en relación al sistema nervioso autónomo, configurando al menos un diagnostico posible de la alteración nerviosa (Sletten et al., 2012; Tesfaye et al., 2010) . Este hallazgo se encuentra en relación con los reportes de disautonomía leve y de progresión lenta en los pacientes con hATTR de áreas no endémicas (Sekijima et al., 2018).

En cuanto a la escala Norfolk uno de los pacientes mostro un puntaje elevado en el total de la escala con afectación en todos los dominios siendo el mas significativo del grupo, este paciente y aquel con el segundo puntaje mas alto, tenían QST anormal. En el dominio síntomas la mayoría de los pacientes supero un 30% del puntaje máximo, dos de los pacientes fueron asintomáticos. Ningún paciente supero mas del 25% en el puntaje para el dominio de complicaciones mostrando una normalidad relativa en los resultados, en el campo de estado de salud general y actividades de la vida diaria menos del 30% de los pacientes mostro puntajes elevados.

En cuanto al análisis de correlación de Spearman se encontró que los valores de umbrales vibratorios de los miembros inferiores evidenciaron una correlación estadísticamente significativa con el puntaje total de la escala Norfolk. También la relación entre los umbrales termoalgésicos para el dolor inicial mostro correlación significativa con el puntaje total de la escala COMPASS 31. Se entiende entonces que el puntaje en la escala Norfolk se asocia con los valores de los umbrales vibratorios. De esta forma los mayores puntajes en la escala se asocian con percentiles mayores de umbrales vibratorios. De igual manera los umbrales termoalgésicos de dolor inicial HP 0.5 se asocian con el puntaje de la escala COMPASS.

Se puede inferir entonces que tanto los puntajes de la escala Norfolk como el de la escala COMPASS 31 pueden señalar el daño de la fibra pequeña en el caso de encontrarse muy elevados o extremadamente bajos, dicho de otra manera, puntajes altos en la escala Norfolk y COMPASS 31 parecen asociarse fenómenos de hiper o hiposensibilidad vibratoria y fenómenos de alodinia o hiposensibilidad termoalgésica, señalando el daño de la fibra pequeña (O'Brien & Dyck, 1995).

Las correlaciones entre los puntajes de las escalas COMPASS y Norfolk y los percentiles vibratorios de miembros superiores, térmicos fríos superiores e inferiores, de dolor inicial en miembros inferiores y de dolor intermedio bilateral, no mostraron significancia estadística.

Por lo anterior se puede inferir que el daño de la fibra pequeña en hATTR en el país parece iniciar concomitantemente con el deterioro de las fibras de sensibilidad vibratoria. En regiones no endémicas es frecuente que desde las fases iniciales se encuentren afectadas las fibras grandes y pequeñas (Sekijima et al., 2018).

8. Conclusiones

En Colombia existe un aumento importante en la prevalencia de la hATTR, la variante más común es la Val142Met, el fenotipo de afectación cardíaca es predominante sobre el de neuropatía de fibras pequeñas, el estudio QST y las escalas Norfolk y COMPASS 31 tienen evidencia de correlaciones estadísticamente significativas y son herramientas útiles para la evaluación diagnóstica y para el seguimiento de estos pacientes.

En este trabajo descriptivo se logró recopilar información que enriquece el conocimiento sobre el comportamiento de esta enfermedad rara en el país, así como también destacar a la prueba cuantitativa sensitiva como estudio clave en la exploración de la fibra pequeña; los datos aquí consignados se irán incrementando conforme se desarrollen más investigaciones en esta línea de trabajo.

9. Consideraciones éticas

Este proyecto de investigación, se plantea según los principios del informe Belmont, la declaración de Helsinki y el artículo 11 de la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud de la república de Colombia. Se acatan las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Es un estudio observacional descriptivo que no implica ninguna intervención terapéutica o modificación en las variables biológicas, psicológicas o sociales de los pacientes. La metodología se basa en la recolección de información de las bases de datos. Por tanto, no existe ningún riesgo en la investigación ni la probabilidad de causar algún tipo de daño a los participantes.

Los datos recopilados serán únicamente utilizados con fines científicos. Tanto en la recolección, el análisis, la presentación y discusión de la información, se tendrá en cuenta la confidencialidad y la veracidad en cuanto a la publicación de resultados. Se garantiza el manejo reservado de la información personal con respecto a los registros en las historias clínicas, el manejo de estos datos será reservado y responsable de acuerdo a las consideraciones éticas para el acceso a bases de datos en salud.

10. Conflictos de intereses

Los investigadores no expresan ningún conflicto de intereses en la realización de este trabajo.

11. Bibliografía

- Adams, D. (2013). Recent advances in the treatment of familial amyloid polyneuropathy. *The Adv Neurol Disord*, 6(2), 129-139. <https://doi.org/10.1177/1756285612470192>
- Adams, D., Algalarrondo, V., Polydefkis, M., Sarswat, N., Slama, M. S., & Nativi-Nicolau, J. (2021). Expert opinion on monitoring symptomatic hereditary transthyretin-mediated amyloidosis and assessment of disease progression. *Orphanet J Rare Dis*, 16(1), 411. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01960-9>
- Adams, D., Coelho, T., Obici, L., Merlini, G., Mincheva, Z., Suanprasert, N., . . . Dyck, P. J. (2015). Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology*, 85(8), 675-682. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000001870>
- Adams, D., Gonzalez-Duarte, A., O'Riordan, W. D., Yang, C. C., Ueda, M., Kristen, A. V., . . . Suhr, O. B. (2018). Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*, 379(1), 11-21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153>
- Adams, D., Koike, H., Slama, M., & Coelho, T. (2019). Hereditary transthyretin amyloidosis: a model of medical progress for a fatal disease. *Nat Rev Neurol*, 15(7), 387-404. <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0210-4>
- Adams, D., Samuel, D., Goulon-Goeau, C., Nakazato, M., Costa, P. M., Feray, C., . . . Said, G. (2000). The course and prognostic factors of familial amyloid polyneuropathy after liver transplantation. *Brain*, 123 (Pt 7), 1495-1504. <https://doi.org/10.1093/brain/123.7.1495>
- Adams, D., Suhr, O. B., Dyck, P. J., Litchy, W. J., Leahy, R. G., Chen, J., . . . Coelho, T. (2017). Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy. *BMC Neurol*, 17(1), 181. <https://doi.org/10.1186/s12883-017-0948-5>

Bibliografía

- Adams, D., Suhr, O. B., Hund, E., Obici, L., Tournev, I., Campistol, J. M., . . . Coelho, T. (2016). First European consensus for diagnosis, management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol*, *29 Suppl 1*(Suppl 1), S14-26. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000289>
- Akinc, A., Quербes, W., De, S., Qin, J., Frank-Kamenetsky, M., Jayaprakash, K. N., . . . Maier, M. A. (2010). Targeted delivery of RNAi therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms. *Mol Ther*, *18*(7), 1357-1364. <https://doi.org/10.1038/mt.2010.85>
- Andersson, R. (1976). Familial amyloidosis with polyneuropathy. A clinical study based on patients living in northern Sweden. *Acta Med Scand Suppl*, *590*, 1-64.
- Ando, Y., Coelho, T., Berk, J. L., Cruz, M. W., Ericzon, B. G., Ikeda, S., . . . Salvi, F. (2013). Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*, *8*, 31. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-31>
- Andrade, C. (1952). A peculiar form of peripheral neuropathy; familiar atypical generalized amyloidosis with special involvement of the peripheral nerves. *Brain*, *75*(3), 408-427. <https://doi.org/10.1093/brain/75.3.408>
- Araki, S., Mawatari, S., Ohta, M., Nakajima, A., & Kuroiwa, Y. (1968). Polyneuritic amyloidosis in a Japanese family. *Arch Neurol*, *18*(6), 593-602. <https://doi.org/10.1001/archneur.1968.00470360015001>
- Arda, O., Göksügür, N., & Tüzün, Y. (2014). Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol*, *32*(1), 3-13. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.05.021>
- Bakkers, M., Faber, C. G., Hoeijmakers, J. G. J., Lauria, G., & Merkies, I. S. J. (2014). Small fibers, large impact: Quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle & Nerve*, *49*(3), 329-336. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mus.23910>
- Baron, R., Maier, C., Attal, N., Binder, A., Bouhassira, D., Cruccu, G., . . . Treede, R. D. (2017). Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*, *158*(2), 261-272. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000753>
- Beirão, J. M., Malheiro, J., Lemos, C., Beirão, I., Costa, P., & Torres, P. (2015). Ophthalmological manifestations in hereditary transthyretin (ATTR V30M) carriers: a review of 513 cases. *Amyloid*, *22*(2), 117-122. <https://doi.org/10.3109/13506129.2015.1015678>

- Benson, M. D., & Kincaid, J. C. (2007). The molecular biology and clinical features of amyloid neuropathy. *Muscle Nerve*, 36(4), 411-423. <https://doi.org/10.1002/mus.20821>
- Benson, M. D., Waddington-Cruz, M., Berk, J. L., Polydefkis, M., Dyck, P. J., Wang, A. K., . . . Coelho, T. (2018). Inotersen Treatment for Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*, 379(1), 22-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793>
- Berk, J. L., Suhr, O. B., Obici, L., Sekijima, Y., Zeldenrust, S. R., Yamashita, T., . . . Dyck, P. J. (2013). Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Jama*, 310(24), 2658-2667. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.283815>
- Bitzi, L. M., Lehnick, D., & Wilder-Smith, E. P. (2021). Small fiber neuropathy: Swiss cohort characterization. *Muscle Nerve*, 64(3), 293-300. <https://doi.org/10.1002/mus.27340>
- Bonaïti, B., Alarcon, F., Bonaïti-Pellié, C., & Planté-Bordeneuve, V. (2009). Parent-of-origin effect in transthyretin related amyloid polyneuropathy. *Amyloid*, 16(3), 149-150. <https://doi.org/10.1080/13506120903093944>
- Bouhassira, D., Attal, N., Alchaar, H., Boureau, F., Brochet, B., Bruxelle, J., . . . Vicaut, E. (2005). Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*, 114(1), 29-36. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>
- Bouhassira, D., Lantéri-Minet, M., Attal, N., Laurent, B., & Touboul, C. (2008). Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *PAIN*, 136(3), 380-387. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.013>
- Brannagan, T. H., 3rd. (2012). Current issues in peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, 17 Suppl 2, 1-3. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2012.00387.x>
- Bril, V. (1999). NIS-LL: the primary measurement scale for clinical trial endpoints in diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol*, 41 Suppl 1, 8-13. <https://doi.org/10.1159/000052074>
- Buxbaum, J. N., & Ruberg, F. L. (2017). Transthyretin V122I (pV142I)* cardiac amyloidosis: an age-dependent autosomal dominant cardiomyopathy too common to be overlooked as a cause of significant heart disease in elderly African Americans. *Genet Med*, 19(7), 733-742. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.200>
- Cappellari, M., Cavallaro, T., Ferrarini, M., Cabrini, I., Taioli, F., Ferrari, S., . . . Fabrizi, G. M. (2011). Variable presentations of TTR-related familial amyloid polyneuropathy in

Bibliografía

- seventeen patients. *J Peripher Nerv Syst*, 16(2), 119-129. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2011.00331.x>
- Casellini, C. M., Parson, H. K., Richardson, M. S., Nevoret, M. L., & Vinik, A. I. (2013). Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther*, 15(11), 948-953. <https://doi.org/10.1089/dia.2013.0129>
- Castro, J., Miranda, B., Castro, I., de Carvalho, M., & Conceição, I. (2016). The diagnostic accuracy of Sudoscan in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*, 127(5), 2222-2227. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.02.013>
- Chong, P. S. T., & Cros, D. P. (2004). Technology literature review: Quantitative sensory testing. *Muscle & Nerve*, 29(5), 734-747. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mus.20053>
- Coelho, T., Maia, L. F., Martins da Silva, A., Waddington Cruz, M., Planté-Bordeneuve, V., Lozeron, P., . . . Grogan, D. R. (2012). Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 79(8), 785-792. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182661eb1>
- Coelho, T., Vinik, A., Vinik, E. J., Tripp, T., Packman, J., & Grogan, D. R. (2017). Clinical measures in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle & Nerve*, 55(3), 323-332. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/mus.25257>
- Contijoch Roqueta, C., Izquierdo, M. F., & Arrabal Solano, L. (2020). Neuropatía de fibras pequeñas: una revisión. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 46(4), 277-282. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.11.003>
- Debanne, D., Campanac, E., Bialowas, A., Carlier, E., & Alcaraz, G. (2011). Axon physiology. *Physiol Rev*, 91(2), 555-602. <https://doi.org/10.1152/physrev.00048.2009>
- Derry, S., Bell, R. F., Straube, S., Wiffen, P. J., Aldington, D., & Moore, R. A. (2019). Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 1(1), Cd007076. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007076.pub3>
- Devigili, G., Rinaldo, S., Lombardi, R., Cazzato, D., Marchi, M., Salvi, E., . . . Lauria, G. (2019). Diagnostic criteria for small fibre neuropathy in clinical practice and research. *Brain*, 142(12), 3728-3736. <https://doi.org/10.1093/brain/awz333>
- Devigili, G., Tugnoli, V., Penza, P., Camozzi, F., Lombardi, R., Melli, G., . . . Lauria, G. (2008). The diagnostic criteria for small fibre neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain*, 131(Pt 7), 1912-1925. <https://doi.org/10.1093/brain/awn093>

- Dohrn, M. F., Röcken, C., De Bleecker, J. L., Martin, J. J., Vorgerd, M., Van den Bergh, P. Y., . . . Claeys, K. G. (2013). Diagnostic hallmarks and pitfalls in late-onset progressive transthyretin-related amyloid-neuropathy. *J Neurol*, *260*(12), 3093-3108. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7124-7>
- Dyck, P. J., Davies, J. L., Litchy, W. J., & O'Brien, P. C. (1997). Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*, *49*(1), 229-239. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.1.229>
- Dyck, P. J., Kratz, K. M., Lehman, K. A., Karnes, J. L., Melton, L. J., 3rd, O'Brien, P. C., . . . et al. (1991). The Rochester Diabetic Neuropathy Study: design, criteria for types of neuropathy, selection bias, and reproducibility of neuropathic tests. *Neurology*, *41*(6), 799-807. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.6.799>
- Dyck, P. J., Zimmerman, I. R., Johnson, D. M., Gillen, D., Hokanson, J. L., Karnes, J. L., . . . O'Brien, P. C. (1996). A standard test of heat-pain responses using CASE IV. *J Neurol Sci*, *136*(1-2), 54-63. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(95\)00277-9](https://doi.org/10.1016/0022-510x(95)00277-9)
- Dyck, P. J. B., González-Duarte, A., Obici, L., Polydefkis, M., Wiesman, J. F., Antonino, I., . . . Dyck, P. J. (2019). Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *Journal of the Neurological Sciences*, *405*. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116424>
- Dyck, P. J. B., González-Duarte, A., Obici, L., Polydefkis, M., Wiesman, J. F., Antonino, I., . . . Dyck, P. J. (2019). Development of measures of polyneuropathy impairment in hATTR amyloidosis: From NIS to mNIS + 7. *J Neurol Sci*, *405*, 116424. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116424>
- Ericzon, B. G., Wilczek, H. E., Larsson, M., Wijayatunga, P., Stangou, A., Pena, J. R., . . . Suhr, O. (2015). Liver Transplantation for Hereditary Transthyretin Amyloidosis: After 20 Years Still the Best Therapeutic Alternative? *Transplantation*, *99*(9), 1847-1854. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000574>
- Fabry, V., Gerdelat, A., Acket, B., Cintas, P., Rousseau, V., Uro-Coste, E., . . . Pavy-Le Traon, A. (2020). Which Method for Diagnosing Small Fiber Neuropathy? [Original Research]. *Frontiers in Neurology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00342>
- Fernández Fuertes, J., Rodríguez Vicente, Ó., Sánchez Herráez, S., & Ramos Pascua, L. R. (2017). Early diagnosis of systemic amyloidosis by means of a transverse carpal ligament biopsy carried out during carpal tunnel syndrome surgery. *Med Clin (Barc)*, *148*(5), 211-214. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.046> (Diagnóstico precoz

Bibliografía

de amiloidosis sistémica mediante biopsia de ligamento transverso del carpo durante la cirugía del síndrome del túnel carpiano.)

- Gonzalez-Duarte, A. (2019). Autonomic involvement in hereditary transthyretin amyloidosis (hATTR amyloidosis). *Clinical Autonomic Research*, 29(2), 245-251. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0514-2>
- González-López, E., López-Sainz, Á., & Garcia-Pavia, P. (2017). Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza [10.1016/j.recesp.2017.05.018]. *Revista Española de Cardiología*, 70(11), 991-1004. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.05.018>
- Gorson, K. C., Herrmann, D. N., Thiagarajan, R., Brannagan, T. H., Chin, R. L., Kinsella, L. J., & Ropper, A. H. (2008). Non-length dependent small fibre neuropathy/ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(2), 163-169. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.128801>
- Hawkins, P. N., Ando, Y., Dispenzeri, A., Gonzalez-Duarte, A., Adams, D., & Suhr, O. B. (2015). Evolving landscape in the management of transthyretin amyloidosis. *Ann Med*, 47(8), 625-638. <https://doi.org/10.3109/07853890.2015.1068949>
- Hellman, U., Alarcon, F., Lundgren, H. E., Suhr, O. B., Bonaiti-Pellié, C., & Planté-Bordeneuve, V. (2008). Heterogeneity of penetrance in familial amyloid polyneuropathy, ATTR Val30Met, in the Swedish population. *Amyloid*, 15(3), 181-186. <https://doi.org/10.1080/13506120802193720>
- Hoitsma, E., Reulen, J. P. H., de Baets, M., Drent, M., Spaans, F., & Faber, C. G. (2004). Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *Journal of the Neurological Sciences*, 227(1), 119-130. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.08.012>
- Holmgren, G., Steen, L., Ekstedt, J., Groth, C. G., Ericzon, B. G., Eriksson, S., . . . et al. (1991). Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*, 40(3), 242-246. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1991.tb03085.x>
- Kaku, M., & Berk, J. L. (2019). Neuropathy Associated with Systemic Amyloidosis. *Semin Neurol*, 39(5), 578-588. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1688994>
- Kim, D. H., Zeldenrust, S. R., Low, P. A., & Dyck, P. J. (2009). Quantitative sensation and autonomic test abnormalities in transthyretin amyloidosis polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 40(3), 363-370. <https://doi.org/10.1002/mus.21332>

- Klein-Weigel, P. F., Volz, T. S., & Richter, J. G. (2018). Erythromelalgia. *Vasa*, 47(2), 91-97. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000675>
- Koike, H., & Katsuno, M. (2020). Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Ther*, 9(2), 317-333. <https://doi.org/10.1007/s40120-020-00210-7>
- Koike, H., Kawagashira, Y., Iijima, M., Yamamoto, M., Hattori, N., Tanaka, F., . . . Sobue, G. (2008). Electrophysiological features of late-onset transthyretin Met30 familial amyloid polyneuropathy unrelated to endemic foci. *J Neurol*, 255(10), 1526-1533. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0962-z>
- Kucera, P., Goldenberg, Z., & Kurca, E. (2004). Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy*, 105(3), 108-116.
- Kuritzky, L., Espay, A. J., Gelblum, J., Payne, R., & Dietrich, E. (2015). Diagnosing and treating neurogenic orthostatic hypotension in primary care. *Postgrad Med*, 127(7), 702-715. <https://doi.org/10.1080/00325481.2015.1050340>
- Langford, J. S., Tokita, E., Martindale, C., Millsap, L., Hemp, J., Pace, L. A., & Cortez, M. M. (2022). Quantitative gastrointestinal function and corresponding symptom profiles in autonomic neuropathy. *Front Neurol*, 13, 1027348. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1027348>
- Lauria, G., Bakkers, M., Schmitz, C., Lombardi, R., Penza, P., Devigili, G., . . . Merkies, I. S. (2010). Intraepidermal nerve fiber density at the distal leg: a worldwide normative reference study. *J Peripher Nerv Syst*, 15(3), 202-207. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2010.00271.x>
- Lefaucheur, J. P. (2014). Neuropathies douloureuses et atteinte des petites fibres. *Revue Neurologique*, 170(12), 825-836. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neurol.2014.10.008>
- Lefaucheur, J. P., Wahab, A., Planté-Bordeneuve, V., Sène, D., Ménard-Lefaucheur, I., Rouie, D., . . . Ng Wing Tin, S. (2015). Diagnosis of small fiber neuropathy: A comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 45(6), 445-455. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neucli.2015.09.012>
- Lehrke, S., Steen, H., Kristen, A. V., Merten, C., Lossnitzer, D., Dengler, T. J., . . . Giannitsis, E. (2009). Serum levels of NT-proBNP as surrogate for cardiac amyloid burden: new evidence from gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance

Bibliografía

- imaging in patients with amyloidosis. *Amyloid*, 16(4), 187-195. <https://doi.org/10.3109/13506120903421538>
- Liampas, A., Rekatsina, M., Vadalouca, A., Paladini, A., Varrassi, G., & Zis, P. (2021). Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review. *Pain Ther*, 10(1), 55-68. <https://doi.org/10.1007/s40122-020-00210-3>
- Loavenbruck, A. J., Singer, W., Mauermann, M. L., Sandroni, P., PJ, B. D., Gertz, M., . . . Low, P. A. (2016). Transthyretin amyloid neuropathy has earlier neural involvement but better prognosis than primary amyloid counterpart: an answer to the paradox? *Ann Neurol*, 80(3), 401-411. <https://doi.org/10.1002/ana.24725>
- Lobato, L., & Rocha, A. (2012). Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*, 7(8), 1337-1346. <https://doi.org/10.2215/cjn.08720811>
- Luigetti, M., Romano, A., Di Paolantonio, A., Bisogni, G., & Sabatelli, M. (2020). Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Ther Clin Risk Manag*, 16, 109-123. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s219979>
- Mahfouz, M., Maruyama, R., & Yokota, T. (2020). Inotersen for the Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *Methods Mol Biol*, 2176, 87-98. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0771-8_6
- Mariani, L. L., Lozeron, P., Théaudin, M., Mincheva, Z., Signate, A., Ducot, B., . . . Adams, D. (2015). Genotype-phenotype correlation and course of transthyretin familial amyloid polyneuropathies in France. *Ann Neurol*, 78(6), 901-916. <https://doi.org/10.1002/ana.24519>
- Martins, A. C., Rosa, A. M., Costa, E., Tavares, C., Quadrado, M. J., & Murta, J. N. (2015). Ocular Manifestations and Therapeutic Options in Patients with Familial Amyloid Polyneuropathy: A Systematic Review. *Biomed Res Int*, 2015, 282405. <https://doi.org/10.1155/2015/282405>
- Mathias, C. J., & Bannister, S. R. (2013). *Autonomic Failure A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/med/9780198566342.001.0001>
- Matsunaga, N., Anan, I., Forsgren, S., Nagai, R., Rosenberg, P., Horiuchi, S., . . . Suhr, O. B. (2002). Advanced glycation end products (AGE) and the receptor for AGE are present in gastrointestinal tract of familial amyloidotic polyneuropathy patients but

- do not induce NF-kappaB activation. *Acta Neuropathol*, 104(5), 441-447.
<https://doi.org/10.1007/s00401-002-0574-0>
- Maurer, M. S., Hanna, M., Grogan, M., Dispenzieri, A., Witteles, R., Drachman, B., . . . Rapezzi, C. (2016). Genotype and Phenotype of Transthyretin Cardiac Amyloidosis: THAOS (Transthyretin Amyloid Outcome Survey). *J Am Coll Cardiol*, 68(2), 161-172. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.596>
- Menorca, R. M., Fussell, T. S., & Elfar, J. C. (2013). Nerve physiology: mechanisms of injury and recovery. *Hand Clin*, 29(3), 317-330. <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2013.04.002>
- Munsat, T. L. (1989). *Quantification of neurologic deficit 1ª Edición* (Butterworths, Ed.).
- O'Brien, P. C., & Dyck, P. J. (1995). Procedures for setting normal values. *Neurology*, 45(1), 17-23. <https://doi.org/10.1212/wnl.45.1.17>
- Obayashi, K., Ando, Y., Nakamura, M., Yamashita, T., Ueda, M., Haraoka, K., . . . Uchino, M. (2004). Near-infrared spectrophotometry of finger venules in assessment of autonomic dysfunction. *Neurology*, 63(1), 164-166.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000133135.10172.f3>
- Park, J. W., Okamoto, L. E., Shibao, C. A., & Biaggioni, I. (2020). Pharmacologic treatment of orthostatic hypotension. *Auton Neurosci*, 229, 102721.
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020.102721>
- Petropoulos, I. N., Ponirakis, G., Ferdousi, M., Azmi, S., Kalteniece, A., Khan, A., . . . Malik, R. A. (2021). Corneal Confocal Microscopy: A Biomarker for Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clin Ther*, 43(9), 1457-1475.
<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.04.003>
- Picken, M. M., Herrera, G. A., & Dogan, A. (2015). *Amyloid and related disorders: surgical pathology and clinical correlations*. Humana Press.
- Planté-Bordeneuve, V., Ferreira, A., Lalu, T., Zaros, C., Lacroix, C., Adams, D., & Said, G. (2007). Diagnostic pitfalls in sporadic transthyretin familial amyloid polyneuropathy (TTR-FAP). *Neurology*, 69(7), 693-698.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267338.45673.f4>
- Planté-Bordeneuve, V., & Said, G. (2011). Familial amyloid polyneuropathy. *Lancet Neurol*, 10(12), 1086-1097. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70246-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70246-0)
- Pérez Zauner, A. M. (2016). *Caracterización sociodemográfica de las enfermedades huérfanas en Colombia* Universidad del Rosario].
- Rapezzi, C., Quarta, C. C., Obici, L., Perfetto, F., Longhi, S., Salvi, F., . . . Perlini, S. (2013). Disease profile and differential diagnosis of hereditary transthyretin-related

Bibliografía

- amyloidosis with exclusively cardiac phenotype: an Italian perspective. *Eur Heart J*, 34(7), 520-528. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs123>
- Richardson, S. J. (2007). Cell and molecular biology of transthyretin and thyroid hormones. *Int Rev Cytol*, 258, 137-193. [https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(07\)58003-4](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(07)58003-4)
- Ruberg, F. L., & Berk, J. L. (2012). Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation*, 126(10), 1286-1300. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.111.078915>
- Rubinow, A., & Cohen, A. S. (1986). Scalloped pupils in familial amyloid polyneuropathy. *Arthritis Rheum*, 29(3), 445-447. <https://doi.org/10.1002/art.1780290323>
- Said, G., Gripon, S., & Kirkpatrick, P. (2012). Tafamidis. In *Nat Rev Drug Discov* (Vol. 11, pp. 185-186). <https://doi.org/10.1038/nrd3675>
- Saraiva, M. J., Magalhaes, J., Ferreira, N., & Almeida, M. R. (2012). Transthyretin deposition in familial amyloidotic polyneuropathy. *Curr Med Chem*, 19(15), 2304-2311. <https://doi.org/10.2174/092986712800269236>
- Sattianayagam, P. T., Hahn, A. F., Whelan, C. J., Gibbs, S. D., Pinney, J. H., Stangou, A. J., . . . Gillmore, J. D. (2012). Cardiac phenotype and clinical outcome of familial amyloid polyneuropathy associated with transthyretin alanine 60 variant. *Eur Heart J*, 33(9), 1120-1127. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr383>
- Schmidt, H. H., Waddington-Cruz, M., Botteman, M. F., Carter, J. A., Chopra, A. S., Hopps, M., . . . Amass, L. (2018). Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 57(5), 829-837. <https://doi.org/10.1002/mus.26034>
- Sekijima, Y., Tojo, K., Morita, H., Koyama, J., & Ikeda, S. (2015). Safety and efficacy of long-term diflunisal administration in hereditary transthyretin (ATTR) amyloidosis. *Amyloid*, 22(2), 79-83. <https://doi.org/10.3109/13506129.2014.997872>
- Sekijima, Y., Ueda, M., Koike, H., Misawa, S., Ishii, T., & Ando, Y. (2018). Diagnosis and management of transthyretin familial amyloid polyneuropathy in Japan: red-flag symptom clusters and treatment algorithm. *Orphanet J Rare Dis*, 13(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0726-x>
- Sekijima, Y., Yazaki, M., Oguchi, K., Ezawa, N., Yoshinaga, T., Yamada, M., . . . Ikeda, S. (2016). Cerebral amyloid angiopathy in posttransplant patients with hereditary ATTR amyloidosis. *Neurology*, 87(8), 773-781. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003001>

- Sletten, D. M., Suarez, G. A., Low, P. A., Mandrekar, J., & Singer, W. (2012). COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc*, 87(12), 1196-1201. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.10.013>
- Smith, S. C., Lamping, D. L., & Maclaine, G. D. H. (2012). Measuring health-related quality of life in diabetic peripheral neuropathy: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 96(3), 261-270. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.11.013>
- Snell, R. S. (2007). *Neuroanatomía clínica*. Ed. Médica Panamericana.
- Stewart, J. D., Low, P. A., & Fealey, R. D. (1992). Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve*, 15(6), 661-665. <https://doi.org/10.1002/mus.880150605>
- Suanprasert, N., Berk, J. L., Benson, M. D., Dyck, P. J., Klein, C. J., Gollob, J. A., . . . Karsten, V. (2014). Retrospective study of a TTR FAP cohort to modify NIS+7 for therapeutic trials. *J Neurol Sci*, 344(1-2), 121-128. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.06.041>
- Suhr, O. B., Larsson, M., Ericzon, B. G., & Wilczek, H. E. (2016). Survival After Transplantation in Patients With Mutations Other Than Val30Met: Extracts From the FAP World Transplant Registry. *Transplantation*, 100(2), 373-381. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001021>
- Sène, D. (2018). Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine*, 85(5), 553-559. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.11.002>
- Terkelsen, A. J., Karlsson, P., Lauria, G., Freeman, R., Finnerup, N. B., & Jensen, T. S. (2017). The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol*, 16(11), 934-944. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30329-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30329-0)
- Tesfaye, S., Boulton, A. J., Dyck, P. J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempler, P., . . . Valensi, P. (2010). Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 33(10), 2285-2293. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>
- Thaisetthawatkul, P., Fernandes Filho, J. A., & Herrmann, D. N. (2013). Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve*, 48(6), 883-888. <https://doi.org/10.1002/mus.23891>
- Themistocleous, A. C., Ramirez, J. D., Serra, J., & Bennett, D. L. (2014). The clinical approach to small fibre neuropathy and painful channelopathy. *Pract Neurol*, 14(6), 368-379. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2013-000758>

Bibliografía

- Treede, R. D., Lorenz, J., & Baumgärtner, U. (2003). Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin*, 33(6), 303-314. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2003.10.009>
- Treister, R., O'Neil, K., Downs, H. M., & Oaklander, A. L. (2015). Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol*, 22(7), 1124-1130. <https://doi.org/10.1111/ene.12717>
- Tsuzuki, T., Mita, S., Maeda, S., Araki, S., & Shimada, K. (1985). Structure of the human prealbumin gene. *J Biol Chem*, 260(22), 12224-12227.
- Vetrugno, R., Liguori, R., Cortelli, P., & Montagna, P. (2003). Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res*, 13(4), 256-270. <https://doi.org/10.1007/s10286-003-0107-5>
- Vieira, M., & Saraiva, M. J. (2014). Transthyretin: a multifaceted protein. *Biomol Concepts*, 5(1), 45-54. <https://doi.org/10.1515/bmc-2013-0038>
- Vinik, E. J., Hayes, R. P., Oglesby, A., Bastyr, E., Barlow, P., Ford-Molvik, S. L., & Vinik, A. I. (2005). The development and validation of the Norfolk QOL-DN, a new measure of patients' perception of the effects of diabetes and diabetic neuropathy. *Diabetes Technol Ther*, 7(3), 497-508. <https://doi.org/10.1089/dia.2005.7.497>
- Vinik, E. J., Vinik, A. I., Paulson, J. F., Merkies, I. S., Packman, J., Grogan, D. R., & Coelho, T. (2014). Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, 19(2), 104-114. <https://doi.org/10.1111/jns5.12059>
- Walk, D., Sehgal, N., Moeller-Bertram, T., Edwards, R. R., Wasan, A., Wallace, M., . . . Backonja, M. M. (2009). Quantitative sensory testing and mapping: a review of nonautomated quantitative methods for examination of the patient with neuropathic pain. *Clin J Pain*, 25(7), 632-640. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181a68c64>
- Wang, Q., Liu, C., & Zhang, Z. (2016). Transthyretin and Normal Human Pregnancy: Mini Review. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 26(3), 273-277. <https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2016017323>
- Waxman, S. G., Arias Rebatet, G., & Medina Soriano, C. A. (2004). *Neuroanatomía clínica*.
- Wieczorek, E., & Ożyhar, A. (2021). Transthyretin: From Structural Stability to Osteoarticular and Cardiovascular Diseases. *Cells*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/cells10071768>

- Wilczek, H. E., Larsson, M., & Ericzon, B. G. (2011). Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid*, *18 Suppl 1*, 193-195. <https://doi.org/10.3109/13506129.2011.574354072>
- Wixner, J., Mundayat, R., Karayal, O. N., Anan, I., Karling, P., & Suhr, O. B. (2014). THAOS: gastrointestinal manifestations of transthyretin amyloidosis - common complications of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*, *9*, 61. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-9-61>
- Wixner, J., Suhr, O. B., & Anan, I. (2018). Management of gastrointestinal complications in hereditary transthyretin amyloidosis: a single-center experience over 40 years. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, *12*(1), 73-81. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1397511>
- Yamashita, T., Ando, Y., Okamoto, S., Misumi, Y., Hirahara, T., Ueda, M., . . . Uchino, M. (2012). Long-term survival after liver transplantation in patients with familial amyloid polyneuropathy. *Neurology*, *78*(9), 637-643. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318248df18>
- Yee, A. W., Aldeghi, M., Blakeley, M. P., Ostermann, A., Mas, P. J., Moulin, M., . . . Forsyth, V. T. (2019). A molecular mechanism for transthyretin amyloidogenesis. *Nat Commun*, *10*(1), 925. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08609-z>