



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Significado clínico de la captación extracardiaca de radiotrazadores óseos ( $[^{99m}\text{TC}]\text{DPD}$ ) en pacientes con diagnóstico o sospecha de ATTR

Clinical significance of extracardiac uptake of bone tracers ( $[^{99m}\text{TC}]\text{DPD}$ ) in patients with a diagnosis or high suspicion of ATTR

**Autor/a: Fátima Asensio Pérez**

Director: Alejandro Andrés Gracia

Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina Nuclear

Curso 2022/2023

# ÍNDICE

APARTADO	Nº DE PÁGINA
Resumen.....	2
1. Introducción .....	4
1.1. Amiloidosis cardiaca por transtirretina.....	5
1.1.1. ATTR hereditaria.....	5
1.1.2. ATTR wild type.....	5
1.2. Criterios de sospecha diagnóstica.....	6
1.2.1. FEVI .....	6
1.2.2. Red flags .....	6
1.2.3. ProBNP.....	7
1.3. Diagnóstico de enfermedad cardiaca.....	8
1.3.1. Radiotrazadores óseos en el diagnóstico de la ATTR.....	10
1.3.2. Algoritmo diagnóstico.....	11
1.4. Datos demográficos: sexo y edad.....	13
2. Justificación del tema objetivo de estudio.....	15
3. Hipótesis de trabajo y objetivos generales.....	16
4. Metodología .....	17
4.1. Diseño del proyecto.....	17
4.2. Material.....	17
4.2.1. Muestra.....	17
4.2.2. Recopilación de datos.....	17
4.2.3. Búsqueda bibliográfica.....	17
4.3. Método .....	18
4.3.1. Variables a estudio.....	18
4.3.2. Análisis estadístico.....	19
5. Resultados.....	20
5.1. Análisis descriptivo.....	20
5.2. Relación de las variables cualitativas.....	21
6. Discusión.....	24
7. Limitaciones y consideraciones éticas.....	26
8. Conclusiones.....	27
Bibliografía.....	28
Anexos.....	31

## TABLA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AA	Amiloidosis cardiaca por componente sérico A o secundaria
AC	Amiloidosis cardiaca
AD	Autosómica dominante
AFib	Auricular fibrillation (Fibrilación auricular)
AL	Amiloidosis cardiaca por cadenas ligeras
AP	Anteroposterior
ATTR	Amiloidosis cardiaca por transtirretina
ATTRm	Amiloidosis cardiaca por transtirretina mutada
ATTRwt	Amiloidosis cardiaca por transtirretina wild type
BAV	Bloqueo aurículo-ventricular
BRIHH	Bloqueo de rama izquierda del Haz de His
CEICA	Comité de ética de la investigación de la comunidad de Aragón
CRM	Colangiografía por resonancia magnética
ECG	Electrocardiograma
ECO	Ecografía
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HCE	Historia clínica electrónica
HCULB	Hospital clínico universitario Lozano Blesa
HER	Electronic health record
HTA	Hipertensión arterial
HTP	Hipertensión portal
HVD	Hipertrofia ventricular derecha
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
IC	Insuficiencia cardiaca
LGE	Late gadolinium enhancement (realce tardío con gadolinio)
OAI	Oblicuo anterior izquierdo
SAP	Compuesto amiloide P sérico
SIA	Septo interauricular
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
TSVP	Taquicardia supraventricular paroxística
TTR	Transtirretina
TVNS	Taquicardia ventricular no sostenida
VD	Ventrículo derecho
VEC	Volumen extracelular
VI	Ventrículo izquierdo
[ <sup>99m</sup> Tc]DPD	Difosfonato de Tecnecio 99m
[ <sup>99m</sup> Tc]HMDP	Difosfonato de hidroximetileno de Tecnecio 99m
[ <sup>99m</sup> Tc]PyP	Pirofosfato de Tecnecio 99m

## RESUMEN

La amiloidosis cardiaca (AC) es una enfermedad caracterizada por el depósito de proteínas anómalas (amiloides) en el corazón, lo que puede acarrear graves complicaciones. Existen varios tipos de AC según el tipo de amiloide depositado: ATTR wild type, ATTR hereditaria, AL y AA. La clínica es variada, por lo que es importante saber reconocer los criterios de sospecha. Hasta la fecha, el Gold Standard diagnóstico es la biopsia endomiocárdica, pero se están estudiando nuevas vías para alcanzar el diagnóstico de forma no invasiva, entre ellas, la gammagrafía ósea con [<sup>99m</sup>Tc]DPD.

El objetivo de este estudio es intentar demostrar de forma no invasiva que la captación extracardiaca de radiotrazador óseo significa que hay depósito de tejido amiloide en otros órganos. Para ello, se estudió un grupo de 280 pacientes incluidos en la base de datos del Grupo de Investigación Básica de Medicina Interna del HCU sobre Amiloidosis Cardiaca en los últimos 10 años.

Una vez codificados los datos, estos se analizaron en el programa estadístico SPSS Statistics, haciéndose un análisis descriptivo de las variables cualitativas y un estudio de la relación entre las variables cualitativas.

Aunque no se haya logrado establecer una relación entre las formas de captación extracardiaca y las red flags, sí se ha observado que, dentro de estas, la captación extracardiaca en tejidos blandos (46'7%) y la presencia de síndrome de túnel carpiano (47'8%) parecen relacionarse con la AC (en especial los subtipos de ATTR y AC no filiada). Dentro de los casos de síndrome de túnel carpiano, el 56'5% son ATTR, y el 43'5% son AC. Por otro lado, el 41'32% de pacientes con ATTR presentan captación en partes blandas, mientras que en el caso de la AC no filiada, supone un 54'5%.

Además, no se ha observado captación hepática en pacientes con AC, sospechándose otras etiologías, abriendo así la puerta a futuras investigaciones.

Con los resultados del estudio podemos concluir que la captación extracardiaca de radiotrazador óseo significa, de forma no invasiva, que hay depósito de tejido amiloide en otros órganos.

## **PALABRAS CLAVE**

Amiloidosis cardiaca; [<sup>99m</sup>Tc]DPD; ATTR; captación extracardiaca; red flags.

## SUMMARY

Cardiac amyloidosis (CA) is a disease characterized by the deposition of abnormal proteins (amyloids) in the heart, which can lead to serious complications. There are several types of CA depending on the type of amyloid deposited: wild-type ATTR, hereditary ATTR, AL, and AA. The clinical presentation varies, so it is important to recognize the criteria for suspicion. To date, the gold standard for diagnosis is endomyocardial biopsy, but new non-invasive diagnostic approaches are being studied, including bone scintigraphy with [<sup>99m</sup>Tc]DPD.

The objective of this study is to attempt to demonstrate non-invasively that extracardiac uptake of the bone radiotracer signifies the deposition of amyloid tissue in other organs. For this purpose, a group of 280 patients included in the database of the Basic Research Group of Internal Medicine at the University Hospital underwent study for Cardiac Amyloidosis in the past 10 years.

Once the data were encoded, they were analyzed using the statistical program SPSS Statistics, performing a descriptive analysis of the qualitative variables and a study of the relationship between the qualitative variables.

Although a relationship between the forms of extracardiac uptake and red flags has not been established, it has been observed that within these red flags, extracardiac uptake in soft tissues (46.7%) and the presence of carpal tunnel syndrome (47.8%) appear to be related to CA (especially ATTR subtypes and unclassified CA). Within the cases of carpal tunnel syndrome, 56.5% are ATTR, and 43.5% are CA. On the other hand, 41.32% of patients with ATTR show uptake in soft tissues, while in the case of unclassified CA, it accounts for 54.5%.

Furthermore, no hepatic uptake has been observed in patients with CA, suggesting other etiologies, thus opening the door to future investigations.

Based on the study results, we can conclude that extracardiac uptake of the bone radiotracer non-invasively signifies the deposition of amyloid tissue in other organs.

### **KEY WORDS:**

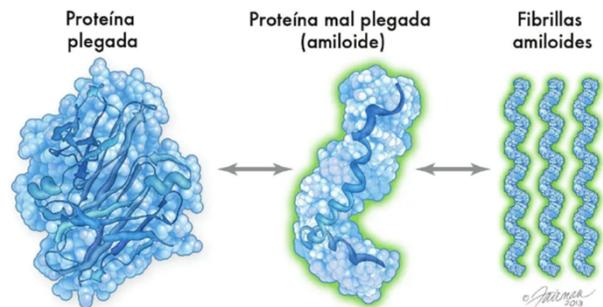
Cardiac amyloidosis; [<sup>99m</sup>Tc]DPD; ATTR; extracardiac uptake; red flags.

## 1. INTRODUCCIÓN

Una proteína es una estructura formada por aminoácidos plegados naturalmente en aquella forma que les permita realizar su función específica. Cualquier error en la síntesis o en el plegado de dicha proteína, hará que esta no pueda realizar su función.

En su configuración estándar, toda proteína es biodegradable y reciclable. Sin embargo, cuando las proteínas se pliegan de forma incorrecta ("beta-pleated sheet conformation"), se hacen resistentes a la degradación, se depositan y acumulan en los tejidos del cuerpo (acúmulo extracelular)<sup>(1)</sup>.

Imagen 1: confección de proteína amiloide<sup>(2)</sup>

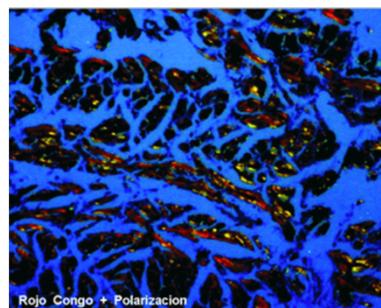
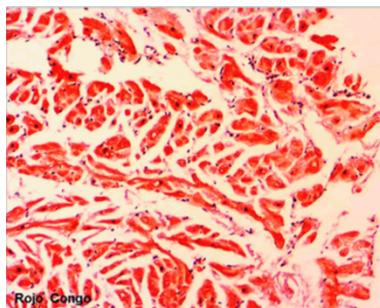


Definimos como **amiloide** aquella sustancia constituida por una proteína fibrilar beta-plegada, no soluble, siendo **amiloidosis** su depósito en cualquier tejido u órgano. De tal forma, podemos diferenciar la amiloidosis según la proteína depositada:

- Amiloidosis primaria o por cadenas ligeras (AL): lugar de síntesis: Médula ósea
- Amiloidosis secundaria o por componente sérico A (AA)
- Amiloidosis por transtirretina (TTR) → Lugar de síntesis: hígado.
  - o TTRwt ("wild type o salvaje) o senil
  - o TTRm ("mutada", familiar o hereditaria)
- Apolipoproteína A
- Fibrinógeno

La proteína amiloide se observa empleando un microscopio de luz polarizada, habiendo teñido el tejido con rojo Congo, como birrefringencia de color verde-manzana<sup>(3)</sup>.

Imagen 2: Tinción de miocardio con Rojo Congo al microscopio óptico (izquierda), y misma imagen pero habiendo empleado luz polarizada (derecha)<sup>(4)</sup>



## 1.1. AMILOIDOSIS CARDIACA POR TRANSTIRRETINA

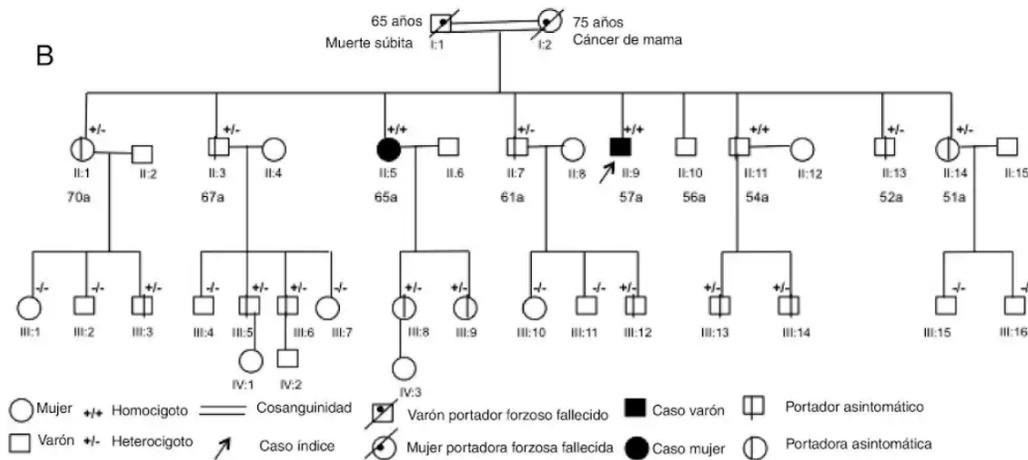
### 1.1.1. ATTR hereditaria.

Enfermedad con **herencia autosómica dominante (AD)** por mutaciones en el gen de la transtirretina (TTR).

La transtirretina natural es un tetrámero transportador de tiroxina y vitamina A. Una vez mutado, el tetrámero se desestabiliza, produciendo monómeros que pueden sufrir cambios en su conformación. Son estos oligómeros los que forman las fibrillas amiloides insolubles.

**El conocimiento de estas mutaciones puede servir para anticiparnos a la aparición de la enfermedad, sobre todo en casos de herencia por línea materna<sup>(5)</sup>.**

Figura 1: ejemplo de árbol familiar en un contexto de AC hereditaria<sup>(4)</sup>



### 1.1.2. ATTR wild type.

La ATTR senil o “wild type” es una **enfermedad rara** que se produce en individuos de edad avanzada. El mecanismo del depósito de amiloide es el mismo que el explicado en la ATTR hereditaria, con la diferencia de que, en este caso, **la proteína transtirretina alterada no está asociada a una mutación genética** cuando se acumula en el corazón, sino asociado a **defectos de la síntesis proteica y a su conformación espacial en relación con alteraciones debidas al envejecimiento**. Por tanto, no hay una mutación genética específica asociada con la ATTR wild type.

Otra de las diferencias más importantes es que la edad de inicio en la variante senil suele ser **superior a los 60 años**.

Los síntomas cardiacos y sistémicos son similares a los de la ATTR hereditaria, incluyendo insuficiencia cardiaca, disfunción ventricular, neuropatía periférica y compromiso de otros órganos. Sin embargo, llama la atención que la ATTR wild type tiende a presentar una **progresión más lenta**<sup>(6)</sup>.

## 1.2. CRITERIOS DE SOSPECHA DIAGNÓSTICA

### 1.2.1. FEVI

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es un indicador fundamental en la evaluación de la función ventricular izquierda y su medición es crucial en la evaluación de la amiloidosis cardiaca. Siendo la amiloidosis cardiaca una enfermedad por depósito de proteínas amiloides en el corazón, puede causar una disminución en la FEVI y eventualmente llevar a una insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, es importante estudiar la FEVI en pacientes con amiloidosis cardiaca para evaluar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. No obstante, **se ha encontrado con que un elevado número de pacientes con ATTR presenta una FEVI preservada**.

De tal forma, se asume que el estudio de la FEVI en pacientes con AC es esencial no solo para evaluar la gravedad y respuesta al tratamiento, sino también para identificar aquellos pacientes en mayor riesgo de padecer IC y/o arritmias<sup>(7)</sup>.

### 1.2.2. Red Flags

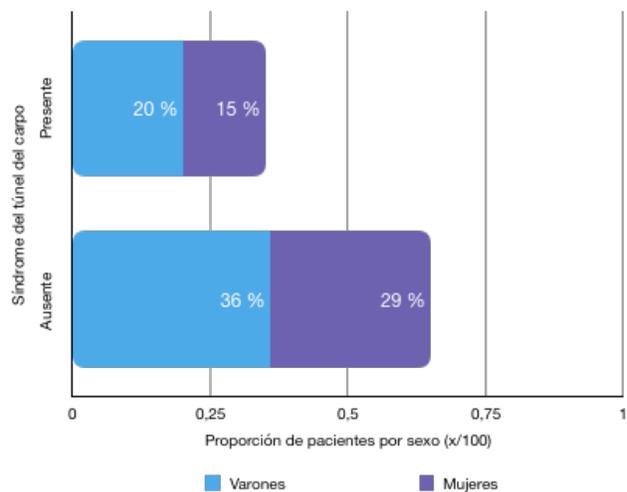
Las “red flags” son síntomas y signos clínicos que alertan sobre la posible presencia de una patología específica, y se utilizan para la orientación diagnóstica. En el contexto de la ATTR, las “red flags” empleadas en este estudio son las siguientes:

- Síndrome del túnel del carpo.
- Rotura del tendón del bíceps braquial.
- Estenosis del canal raquídeo.
- Elevación del proBNP.

Se ha demostrado que el **síndrome del túnel carpiano** es una manifestación temprana de la ATTR, y puede preceder a la aparición de otros síntomas y signos de la enfermedad.

Es por eso que la detección temprana de dicho síndrome en pacientes con ATTR puede ser útil para confirmar el diagnóstico y guiar la elección del tratamiento adecuado.

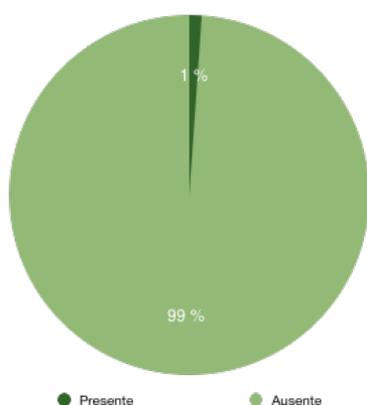
Figura 2: relación entre sexo y presencia/ausencia de STC, en los datos de la muestra de este estudio.



Además, pese a carecer de suficiente evidencia, se cree que también podría ser útil en la evaluación de la progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento<sup>(8)</sup>.

La **rotura del tendón del bíceps braquial** es considerada también como una manifestación temprana de la ATTR, precediendo su aparición a la de otros signos y síntomas, siendo su detección muy interesante para realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad. Se cree que el mecanismo por el cual se produce esta fractura es por el depósito de transtirretina en el tendón, provocando su ruptura total o parcial<sup>(9)</sup>.

*Figura 3: presencia de síndrome del túnel carpiano en nuestra muestra.*



De igual modo, cabe mencionar que la transtirretina también puede depositarse en la columna vertebral y la médula espinal, concluyendo en una **estenosis del canal medular**. Este síndrome se ha asociado con la detección temprana de ATTR, motivo por el cual se considera necesario su estudio para el descarte de esta enfermedad por depósito<sup>(8)</sup>.

En cuanto a la **elevación del proBNP**, esta variable será explicada de forma individual a continuación, dada su elevada importancia.

### 1.2.3. Pro-BNP

El proBNP es una molécula producida por las células cardiacas en respuesta al estrés miocárdico, y es un biomarcador ampliamente utilizado para diagnosticar y monitorizar la insuficiencia cardiaca<sup>(10)</sup>.

Por último, cabe recalcar que, pese a la evidencia expuesta, el papel de este biomarcador en la ATTR no está tan claro como en otros tipos de amiloidosis tales como AL. Se ha demostrado que las cifras de proBNP en la ATTR tienden a ser menores que en AL, pudiéndose concluir dos mecanismos fisiopatológicos distintos: por un lado, la toxicidad directa ejercida por las cadenas ligeras en AL, y por otro, el daño inducido por los protofilamentos en la ATTR.

En condiciones normales, se consideran elevadas las cifras de proBNP a partir de 125pg/ml. En este caso, las cifras de corte de estos grupos han sido elegidas de acuerdo con un estudio recientemente realizado por la clínica Mayo, ya que se ha observado que a partir de 3000pg/ml, la mediana de supervivencia es significativamente menor<sup>(11)</sup>.

### 1.3. DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CARDIACA

Para el diagnóstico de la amiloidosis cardiaca podemos emplear test invasivos y no invasivos. Hasta ahora, el Gold Standard ha sido la biopsia endomiocárdica, considerándose esta como la única forma de evidenciar la presencia de depósitos de amiloide. Sin embargo, la tendencia en los últimos años ha sido la del empleo de las técnicas no invasivas<sup>(3)</sup>.

#### Tests invasivos:

- **Biopsia endomiocárdica** (en caso de que no se haya encontrado amiloide en grasa abdominal, mucosa rectal, gl salival, etc)
  - Patrón oro diagnóstico: birrefringencia verde-manzana en tinción rojo Congo bajo luz polarizada.
  - Tipado de proteína amiloide: inmunohistoquímica y espectrometría de masas.
  - Si ATTR: detección de mutación
- **Biopsia en tejido extracardiaco** donde se ha evidenciado previamente la captación mediante técnicas de imagen<sup>(5)</sup>.

#### Test no invasivos:

- **ECG:** pueden aparecer cambios en el ECG con respuesta al tratamiento.
  - Bajo voltaje en derivaciones de extremidades, aunque a veces hay patrón de HVI.
  - Patrón de pseudoinfarto
  - Alteraciones de la conducción: BAV 1er grado, BAV 2º y 3º grado, Retraso inespecífico de la conducción IV, y BRIHH.
  - Taquiarritmias: TSVP, AFib/flutter, y menos frecuentemente, TVNS.
  - Limitaciones: baja sensibilidad y especificidad, y no diferencia el tipo de amiloide.

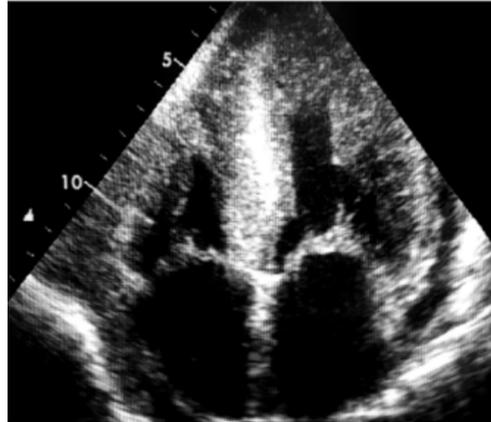
*Imagen 3: ejemplo de ECG con bajo voltaje en las derivaciones de las extremidades, en una paciente con amiloidosis cardiaca<sup>(4)</sup>*



- **Ecocardiograma:**

- Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI)  $\geq 12$ mm, en ausencia de otras causas.
- Aspecto granular del septo interventricular (“sparkling”)
- Dilatación biauricular
- FEVI normal o levemente disminuida, aunque lo habitual es que se encuentre preservada.
- Engrosamiento valvular y/o del SIA
- HVD
- Derrame pericárdico leve
- Patrón “strain” característico<sup>(1)</sup>

Imagen 4: ecocardiograma en AC <sup>(4)</sup>



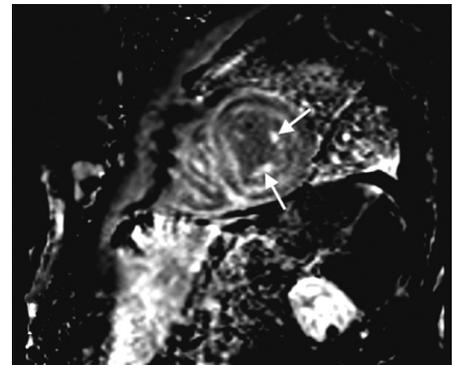
AC importante hipertrofia ventricular izquierda, cavidades pequeñas, aspecto granuloso y aumento de birrefringencia. Aurículas aumentadas de tamaño con un engrosamiento del septo interventricular. Discreto derrame pericárdico.

- Ecocardiograma positivo y posiblemente positivo:
  - o Positivo: en presencia de alguno de los siguientes:
    - Grosor parietal VI  $\geq 12$ mm en ausencia de causas conocidas.
    - Engrosamiento de pared libre de VD coexistente con engrosamiento de VI en ausencia de HTP.
  - o Posiblemente positivo:
    - Engrosamiento de pared de VI en presencia de HTA sistémica.
    - Engrosamiento de VD en presencia de HTP.
    - Grosor parietal conservado con disfunción diastólica y aumento de biomarcadores séricos.

- **Resonancia magnética cardiaca**

- o Sensibilidad 80-97% y especificidad 94%
- o T1 nativo: cuantificación del VEC, marcador precoz de la presencia de amiloide (antes que el LGE).
  - Correlación con captación en DPD.
- o Patrón de realce tardío característico:
  - Realce subendocárdico difuso con normal contracción.
  - Realce tardío a nivel de los músculos papilares.
- o Limitaciones: no permite distinguir entre los tipos de amiloidosis, ya que tan solo detecta el depósito de proteína amiloide.

Imagen 5: secuencia de realce tardío con captación precoz de gadolinio<sup>(7)</sup>



Las flechas señalan la afección de los músculos papilares por infiltración amiloide

- **Gammagrafía con bifosfonatos [<sup>99m</sup>Tc]DPD**
  - o Grado 2-3 de la escala visual de Perugini (mayor sensibilidad).
  - o Grados 0-1 dan resultados inciertos en la captación extracardiaca.

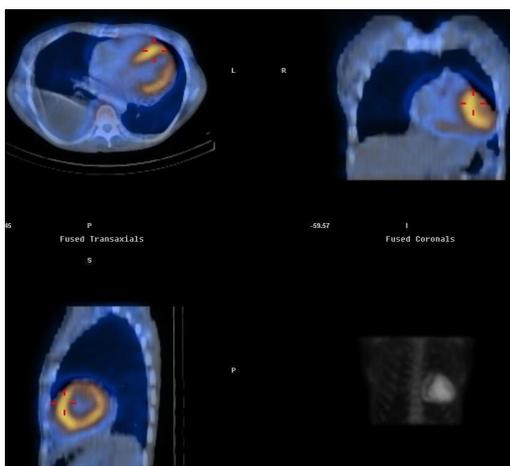
*Imagen 7: Escala visual de Perugini según la captación miocárdica relativa al hueso<sup>(8)</sup>*



- **Biomarcadores séricos:** NT-proBNP (Trop I)
- **Análisis genético** (secuenciación gen TTR)<sup>(3)</sup>

Dado que este trabajo se basa en el uso de la medicina nuclear para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca por TTR, a continuación se explica el papel de los radiofármacos óseos y su funcionamiento.

### *1.3.1. Radiofármacos óseos en el diagnóstico de la ATTR.*



Existen varios radiofármacos óseos utilizados en el diagnóstico de la ATTR, entre los cuales destacan [<sup>99m</sup>Tc]PyP, [<sup>99m</sup>Tc]DPD y [<sup>99m</sup>Tc]HMDP. Con el primero obtenemos una captación estática en tórax y SPECT, mientras que los dos últimos son los empleados para el rastreo corporal, así como para la obtención de una imagen estática AP y OAI de tórax, y SPECT<sup>(12)</sup>.

*Imagen 8: SPECT de un paciente con amiloidosis cardiaca en la que se evidencia captación delimitada a nivel miocárdico del ventrículo izquierdo.*

*Cortesía del servicio de Medicina Nuclear del HCULB.*

El mecanismo de fijación del DPD al amiloide TTR es desconocido, aunque actualmente se barajan varias teorías, siendo la fijación mediada por calcio aquella más defendida, por los siguientes motivos:

- El compuesto amiloide P sérico (SAP) se une a las fibrillas en un proceso  $\text{Ca}^{2+}$  dependiente.
- Existe una alta concentración de calcio en los depósitos de amiloide.
- Unión a fragmentos específicos de la TTR mutada o “wild type”.
- Unión por algunas características de su configuración espacial.

En esta revisión se ha decidido usar como marcador el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DPD, ya que se trata del radiotrazador empleado para el diagnóstico diferencial de ATTR con respecto a otros tipos de amiloidosis en el centro objeto de estudio. A su vez, demuestra una elevada sensibilidad para detectar los depósitos cardíacos de amiloide, pudiendo ser esta detección muy precoz, incluso antes que la aparición de los cambios del ECG, ECO, CRM y biomarcadores.

Como ventajas adicionales del uso del radiotrazador óseo, cabe mencionar que se trata de un método barato, exacto y potencialmente útil para el screening en ancianos ( $\text{ATTR}_{\text{wt}}$ )<sup>(13)</sup>.

Algunas de las limitaciones que presenta la gammagrafía por  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ DPD son:

- Protocolo largo: a las 3h (fase tardía, ósea).
- Captación significativa por músculo esquelético (falsos negativos).
- Debe ser interpretado en el contexto, e integrado con otras técnicas.
- Hasta la fecha no ha demostrado tener valor pronóstico<sup>(12)</sup>.

### *1.3.2. Algoritmo diagnóstico.*

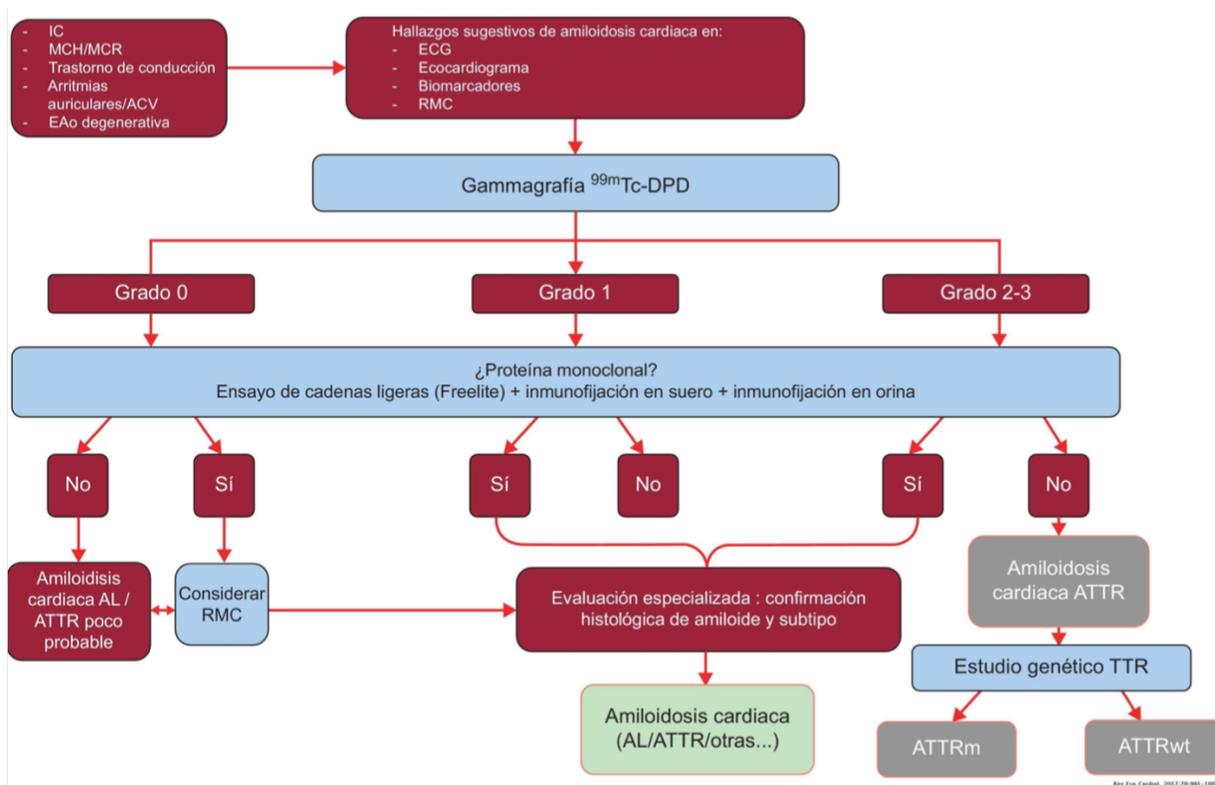
El procedimiento diagnóstico empleado en caso de sospecha de amiloidosis cardíaca se resume en el Algoritmo de Gillmore <sup>(figura 4)</sup>.

Si se cumplen las siguientes condiciones podemos realizar, con un alto grado de certeza, un diagnóstico de amiloidosis cardíaca por transtirretina (ATTR) de manera no invasiva:

1. Captación cardíaca grado 2 o 3 (DPD) en la escala visual de Perugini.
2. Ausencia de una proteína monoclonal detectable (suero, orina, etc).

Si no se cumplen estos criterios, será necesario realizar una confirmación histológica y de tipado de amiloidosis mediante biopsia endomiocárdica<sup>(14)</sup>.

Figura 4: Algoritmo diagnóstico de Gillmore para la Amiloidosis Cardíaca<sup>(15)</sup>



Así, ante una sospecha de amiloidosis cardíaca, partiremos de la realización de una gammagrafía ósea. Si dicha prueba presenta un grado 0-I en la escala de Perugini, concluimos que el paciente no presenta una amiloidosis cardíaca. Sin embargo, si presenta un grado II-III, podemos concluir que sí padece de AC.

La **AC no filiada** incluye aquellos casos en los que, siendo el resultado de la gammagrafía de un grado II-III en la escala de Perugini, no se puede concluir el tipo de amiloidosis ya que no se ha completado el estudio y por tanto se desconoce el componente monoclonal. Al no haberse realizado una prueba de inmunofijación en sangre u orina, el tipo de amiloidosis no puede filiarse.

Habiéndose realizado una inmunofijación en sangre u orina, podemos obtener dos resultados: positivo o negativo. Si el resultado es positivo, no podemos afirmar que se trata de una ATTR, y por tanto habrá que realizar otros estudios para concretar el tipo de amiloidosis concreta. En nuestro estudio, todos los pacientes con un resultado positivo en la inmunofijación padecen de **AC por cadenas ligeras (AL)**.

Ante un paciente con resultado negativo de la inmunofijación en sangre u orina asociado a una gammagrafía positiva (grado II-III), podemos asumir que se trata de un caso de ATTR. Para poder filiar el tipo de ATTR, es necesario realizar un análisis genético. Así, clasificaremos como **ATTR no filiada** aquellos casos en los que se carezca de estudio genético.

Siguiendo con esto, para poder categorizar a un paciente como **ATTR wild type**, será necesario que, en adición de cumplirse los criterios necesarios para pertenecer al grupo de la ATTR, el estudio genético sea negativo. Al contrario, si el estudio genético es positivo, estaremos ante un tipo de ATTR asociado a una mutación genética concreta, la cual deberá estudiarse para identificar el tipo de ATTR.

En el momento en que se decidieron las variables a estudio, no se incluyó una categoría para este subgrupo ya que en la población analizada no se han encontrado pacientes que cumplan estos criterios. Sin embargo, se considera relevante recordar su existencia<sup>(15)</sup>.

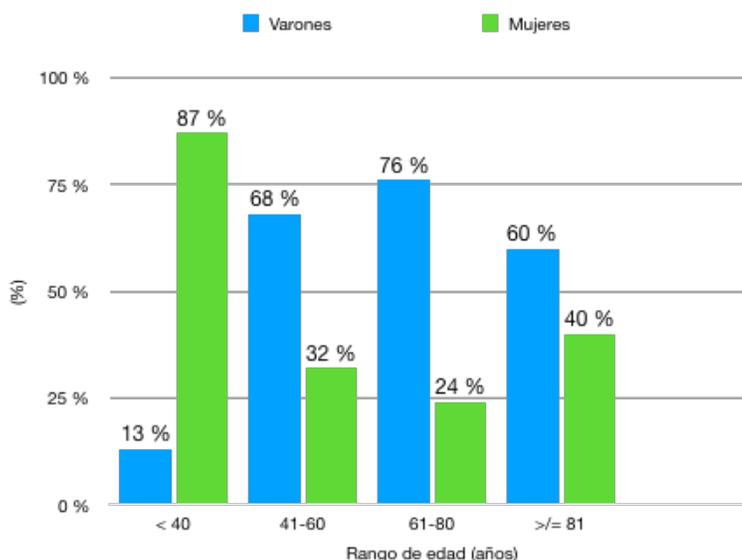
#### 1.4. DATOS DEMOGRÁFICOS: SEXO Y EDAD.

El estudio de datos demográficos como la edad y el sexo es fundamental en la investigación de la amiloidosis cardiaca debido a que estas variables pueden influir en la prevalencia, presentación clínica y pronóstico de la enfermedad.

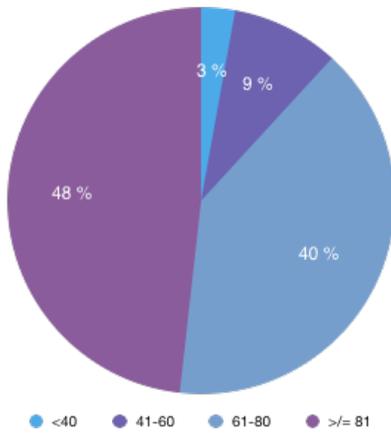
Particularmente, la edad ha sido identificada como un factor de riesgo significativo para la AC, ya que el depósito de proteínas amiloides aumenta con la edad.

Así mismo, se ha observado que la AC afecta de manera desproporcionada al género masculino, y que su presentación clínica y evolución pueden diferir entre los sexos. La influencia del sexo en la AC se ha relacionado con diferencias en la expresión génica, factores hormonales y otros factores biológicos<sup>(16)</sup>.

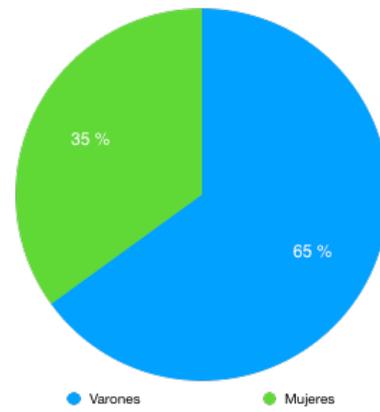
*Figura 5: distribución por sexo y rango de edad de la muestra en nuestro estudio.*



Consecuentemente, la inclusión de datos demográficos en un estudio de investigación de la AC es esencial para comprender la epidemiología de la enfermedad y su relación con factores de riesgo y otros determinantes de la salud. Además, puede permitir la identificación de subgrupos de pacientes que puedan beneficiarse de estrategias terapéuticas específicas y la adaptación de los enfoques de diagnóstico y tratamiento a las necesidades de una población en cuestión.



*Figura 6: distribución de la muestra de nuestro estudio por edad*



*Figura 7: distribución de la muestra de nuestro estudio por sexo*

## 2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA OBJETIVO DE ESTUDIO

---

La gammagrafía utilizando radiotrazadores óseos juega un importantísimo papel para definir el tipo de amiloidosis, así como para detectar la afectación cardiaca.

Sin embargo, existen escasos estudios dedicados a explorar la captación de este radiotrazador por tejidos blandos, en el contexto de una amiloidosis cardiaca.

Mientras que muchos autores han definido la presencia de captación extracardiaca en pacientes con amiloidosis cardiaca, muy pocos se aventuran a estudiar el posible significado clínico de dichos hallazgos.

La propuesta de este estudio es, precisamente, establecer correlaciones entre los hallazgos de captación extracardiaca en pacientes con sospecha o diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtirretina y otros factores acompañantes.

Para ello, se emplearán los datos recogidos en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza durante los últimos 10 años. De los distintos tipos de amiloidosis cardiaca, centraremos el estudio en aquellos pacientes con sospecha o diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtirretina (ATTR). Como radiotrazador óseo, se estudiarán las gammagrafías en las que se empleó [<sup>99m</sup>Tc]DPD.

En conclusión, el objetivo es el de realizar un estudio descriptivo retrospectivo, siendo los criterios de inclusión los siguientes:

- Diagnóstico o alta sospecha diagnóstica de amiloidosis cardiaca.
- Amiloidosis cardiaca por Transtirretina (ATTR).
- Datos recuperados en los últimos 10 años en el HCULB de Zaragoza.
- Captación extracardiaca en gammagrafía con [<sup>99m</sup>Tc]DPD.

### 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS GENERALES

---

La **hipótesis** de nuestro trabajo intenta demostrar que la captación extracardiaca de radiotrazador significa que hay depósito de tejido amiloide en otros órganos de forma no invasiva.

Así, los objetivos de este estudio son los siguientes:

- Análisis descriptivo de la muestra de pacientes utilizada.
- Correlación de los casos diagnosticados de Amiloidosis Cardíaca con las red flags (elevación de pro-BNP, rotura del tendón del bíceps braquial, síndrome de túnel carpiano y estenosis del canal raquídeo).
- Evaluar el significado de las captaciones extracardiacas.

## 4. METODOLOGÍA

---

### 4.1. DISEÑO DEL PROYECTO

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo, con el fin de investigar la significación clínica de la captación extracardiaca del radiotrazador óseo en pacientes con ATTR.

### 4.2. MATERIAL

#### *4.2.1. Muestra*

Para la realización de este estudio, se han seleccionado aquellos pacientes con sospecha o diagnóstico de amiloidosis cardiaca por transtirretina, recogidos en el HCULB durante los últimos 10 años. En cuanto al radiotrazador óseo, se estudiarán las gammagrafías en las que se empleó [<sup>99m</sup>Tc]DPD.

#### *4.2.2. Recopilación de datos*

Los datos personales empleados han sido pseudonimizados por el tutor previo al acceso de estos por el alumno, mediante el empleo de un código numérico, garantizando así la protección de datos. Estos fueron obtenidos a través de las bases de datos del Grupo de Investigación Básica de Medicina Interna del HCU (IIS084) en la vertiente de trabajo sobre Amiloidosis Cardiaca, consultándose la HCE cuando fuere necesario, para aclarar la información que no consta en dicha base de datos.

Una vez codificados, los datos fueron proporcionados a la estudiante para poder elaborar la base de datos que será empleada en el análisis de datos. En todo momento, la obtención de los valores de las distintas variables se realizó a través del ordenador del hospital, usándose el personal una vez fueron anonimizados los datos por el tutor. Nunca se utilizó ningún tipo de dispositivo extraíble (USB o disco duro) para el paso de información, y el servidor empleado fue el de la Unidad de Medicina Nuclear del HCU Lozano Blesa.

Toda la información recopilada se almacenó inicialmente en un documento de EXCEL, el cual fue volcado a SPSS para la realización del análisis estadístico.

#### *4.2.3. Búsqueda bibliográfica*

Para lograr una correcta comprensión de la situación actual en la que se encuentra nuestro tema a estudio, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva, principalmente, en dos buscadores: Pubmed y Google Académico. Esta recogida de datos se realizó entre septiembre de 2022 y enero de 2023.

Los campos de búsqueda fueron “amyloidosis”, “extracardiac uptake”, “transthyretin”, “[<sup>99m</sup>Tc]DPD” y “scintigraphy”, y se redujo el periodo de publicación a los últimos 5 años.

En el motor de búsqueda bibliográfica de Pubmed, llama mucho la atención la escasez de artículos encontrados, aunque puede observarse en la Figura 2 cómo existe una clara tendencia ascendente en los últimos años (especialmente en los últimos 5 años). Empleando los campos “((amyloidosis) AND (transthyretin)) AND ((extracardiac uptake) AND ((scintigraphy) AND (99mTc-DPD)))”, se obtuvieron tan solo 5 resultados dentro de los últimos 5 años (2017-2023). Después de varios intentos probando diversas combinaciones de campos, finalmente concluimos con el empleo de los siguientes campos: “(amyloidosis) AND (extracardiac uptake)”, obteniendo entonces 12 resultados, 5 de los cuales eran los que ya aparecieron en la primera búsqueda.

A continuación, procedimos a recopilar nuevos recursos bibliográficos a través del buscador de Google Académico, con el objetivo de ampliar los resultados obtenidos con los motores de búsqueda previos. Para que la búsqueda fuese lo más completa y precisa, se incluyó como biblioteca de referencia a la Universidad de Zaragoza. Esto permite tener en cuenta los recursos de la universidad al buscar artículos en Google Académico, asegurando así el acceso a la versión completa del artículo, en lugar de sólo el resumen o el abstracto. Facilita también el acceso a otros recursos de la biblioteca, como las tesis y disertaciones que se encuentran en su base de datos, mejorando la calidad y relevancia de los resultados.

Una vez completado este paso, se realizó una búsqueda avanzada, en la cual se emplearon los campos con los que se comenzó en Pubmed, obteniéndose 378 resultados.

### 4.3. MÉTODO

#### *4.3.1. Variables a estudio*

Las variables estudiadas en nuestra muestra han sido codificadas para facilitar así el análisis estadístico. A continuación, se enumeran dichas variables así como los códigos empleados:

Edad, tanto de forma cuantitativa como de forma cualitativa, esta última codificada en 4 grupos: 1 ( $\leq 40$  años), 2 (41-60 años), 3 (61-80 años) y 4 ( $\geq 81$  años). El sexo se dividió en dos grupos, hombres y mujeres.

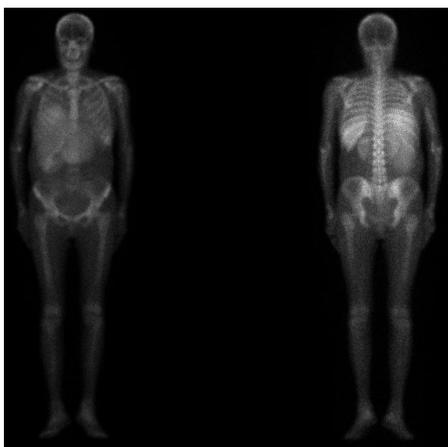
La FEVI se codificó en: preservada ( $>50\%$ ) y disminuida ( $<50\%$ ), y el proBNP en:  $<125\text{pg/ml}$ ;  $\geq 125\text{-}3000\text{pg/ml}$ ;  $\geq 3000\text{pg/ml}$ .

Las red flags decidieron codificarse de dos formas distintas. En primer lugar, se dividió a los pacientes en dos grupos: con presencia de red flags y con ausencia de red flags. A continuación, se prosiguió a codificar cada una de las red flags por separado, de nuevo en dos grupos: presente y ausente.

En cuanto a la gammagrafía, los resultados se dividieron en: positiva (Grado II-III de la escala de Perugini) y negativa (Grado 0-I de la escala de Perugini).

La variable de captación extracardiaca se codificó en: 0 (captación extracardiaca ausente o no estudiada) y 1 (captación extracardiaca presente). También se utilizaron códigos numéricos para la variable de la localización de captación extracardiaca: 1 (Hígado)<sub>(imagen xxx)</sub>; 2 (Pulmón); 3 (Partes blandas); 4 (Osteoarticular).

Por su parte, la codificación de la variable diagnóstica fue la siguiente: 1 (AC no filiada); 2 (ATTR wild type); 3 (ATTR no filiada); 4 (AL); 5 (No AC).



*Imagen 9: gammagrafía ósea con [<sup>99m</sup>Tc]DPD de un paciente que muestra marcada captación hepática.*

*Cortesía del servicio de Medicina Nuclear del HCULB*

#### *4.3.2. Análisis estadístico*

Para llevar a cabo el análisis de los datos, estos fueron trasladados a una tabla Excel donde posteriormente fueron codificados para poder llevar a cabo el análisis estadístico de la totalidad de la investigación con el programa estadístico SPSS Statistics v26 (IBM Corporation, Somers, NY). El resumen del análisis estadístico realizado es el siguiente:

En primer lugar, se hizo un análisis descriptivo de las variables a estudio. Las variables cualitativas se describen con frecuencias relativas en porcentajes (%), mientras que las variables cuantitativas se describen utilizando la media aritmética y la desviación estándar. En nuestro estudio, tan solo trabajamos con una variable cuantitativa, la edad.

Para estimar la posible asociación entre dos variables cualitativas nominales se utilizó la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

En todos los casos se consideran significativos aquellos valores de  $p$  inferiores a 0'05.

## 5. RESULTADOS

### *Análisis descriptivo.*

La edad media de nuestra muestra es de 76 años. El 65% de los pacientes son hombres, cuya edad media es de 76, coincidiendo con la media muestral y la media de edad de las mujeres, que representan al 35% del total.

Se ha dividido a la muestra en dos grupos, según el resultado de la gammagrafía ósea empleada para el diagnóstico no invasivo de AC.

Fueron 186 los pacientes que presentaron un resultado negativo, cuya edad media es de 72 años. El 59'1% de pacientes con una gammagrafía negativa son hombres, con una edad media de 71 años, mientras que el restante 40'9% corresponde a las mujeres, con una edad media de 74 años.

Los pacientes con un resultado positivo de la gammagrafía ósea y, por ende, padecedores de alguna de las formas de AC, fueron un total de 94. La edad media de estos sujetos es de 83 años, siendo esta también la edad media de los hombres, quienes representan el 76'6% de este grupo. Por su parte, las mujeres representan el 23'4% de los pacientes con una gammagrafía positiva, con una edad media de 82 años.

*Tabla 1: Edad media para el total de la muestra y para los subgrupos de Gammagrafía positiva y negativa. Distribución por sexo.*

	N	EDAD*			SEXO (%)	
		Muestra total	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
<b>TOTAL MUESTRA</b>	280	75'8 ± 13'3	75'8 ± 11'4	75'8 ± 16'4	65%	35%
<b>GAMMAGRAFÍA +</b>	94	82'6 ± 8	83 ± 5'9	81'8 ± 12'8	76'6%	23'4%
<b>GAMMAGRAFÍA -</b>	186	72'2 ± 14	71 ± 11'6	74 ± 17	59'1%	40'9%

\*Media ± desviación estándar

### Relación de las variables cualitativas

Respecto al resto de variables cualitativas que se emplean en este estudio, se ha buscado la posible relación entre los distintos diagnósticos de AC y el resto de variables cualitativas según datos demográficos, red flags, FEVI y captación extracardiaca de radiotrazador óseo.

Al intentar relacionar los **grupos de edad y sexo** con los diagnósticos de AC, se apreció que no están relacionadas de forma significativa. A pesar de ello, se observó una mayor frecuencia de casos de todos los diagnósticos en mayores de 81 años. También se aprecia mayor número de casos de AC en hombres que en mujeres.

Así mismo, tampoco se observó una relación entre los diagnósticos y las diferentes **red flags**. Cabe mencionar que tan solo 2 individuos de la muestra han padecido de una rotura de bíceps braquial, uno de los cuales pertenece al grupo de la AC no filiada, y otro al de ATTR wild type.

En la muestra estudiada no se ha encontrado a ningún paciente que presente estenosis del canal raquídeo.

En cuanto a la elevación del proBNP, destaca una mayor frecuencia de pacientes con un proBNP elevado (79'8%), aunque la relación entre esta y la AC no es estadísticamente significativa. La AC no filiada es el tipo de AC más frecuente en el grupo de proBNP preservado, con un 55%, así como en el grupo de proBNP elevado, en este caso con un porcentaje de 54'4%.

Destaca una relación casi significativa entre las variables de túnel carpiano y de diagnóstico de AC, con una Chi cuadrado de Pearson de  $p=0'056$ . Dentro de los casos en los cuales hay presencia de sintomatología de túnel carpiano, existe una mayor frecuencia en aquellos con diagnóstico de ATTRwt, con un 47'8%.

Tabla 2: relación entre variable diagnóstica y ausencia o presencia de sintomatología de túnel carpiano en nuestra muestra.

	AC no filiada	ATTRwt	ATTR no filiada	AL
Ausencia de túnel carpiano	57'9%	23'7%	5'3%	13'2%
Presencia de túnel carpiano	43'5%	47'8%	8'7%	0%

Al estudiarse la relación entre la variable de **FEVI** y la variable de diagnóstico, se ha observado que dichas variables no están relacionadas de forma significativa. Destaca la distribución homogénea del 50% entre la proporción de pacientes con FEVI preservada y disminuida y el diagnóstico de ATTRwt y ATTR no filiada. Para AL, existe mayor frecuencia de casos con FEVI preservada, al contrario que el grupo de pacientes con AC no filiada, el cual presenta una FEVI disminuida más frecuentemente.

A continuación, se ha analizado la posible relación entre la **presencia o ausencia de captación extracardiaca** y la variable diagnóstica. Esta relación ha resultado ser significativa, con una Chi cuadrado de Pearson de  $p=0'022$ .

El 30'3% de los pacientes con AC presentaron captación extracardiaca.

Dentro de los diagnósticos de AC, para AC no filiada existe un 79'6% de los pacientes con una ausencia de captación extracardiaca de [<sup>99m</sup>Tc]DPD, mientras que el 20'4% restante sí presenta una captación extracardiaca.

En el caso de la ATTR, el subtipo ATTRwt presenta un mayor porcentaje de individuos en el grupo sin captación extracardiaca (52'2%), en comparación con el subtipo de ATTR no filiada, cuya distribución es favorable para el grupo con captación extracardiaca, suponiendo un 67'7%.

De todos los diagnósticos, la AL es la que presenta una mayor diferencia entre los pacientes que sí presentaron captación extracardiaca y los que no, suponiendo el primero el 80% del total de individuos con un diagnóstico de AL.

*Tabla 3: relación entre la variable de captación extracardiaca y la variable diagnóstica.*

	AC no filiada	ATTRwt	ATTR no filiada	AL	TOTAL
Ausencia de captación extracardiaca	79'6%	55'2%	33'3%	80%	69'7%
Presencia de captación extracardiaca	20'4%	44'8%	67'7%	20%	30'3%

Sin embargo, la relación entre las variables de localización de captación extracardiaca y la variable de diagnóstico no es significativa. No obstante, se observa una mayor localización de radiotrazador óseo en partes blandas (46'7%) que en pulmón o en sistema osteoarticular. Cabe destacar que no se ha encontrado captación hepática en los pacientes con AC de nuestra muestra.

Además, aunque la tendencia en la totalidad de la muestra es la de presentar un mayor porcentaje de captación extracardiaca en partes blandas, en el subtipo de la ATTRwt, hay un mayor número de individuos que presentan captación extracardiaca en pulmón que en partes blandas.

La captación a nivel osteoarticular es más frecuente en los individuos con diagnóstico de ATTR no filiada y AL.

*Tabla 4: relación entre las distintas localizaciones de captación extracardiaca de [<sup>99m</sup>Tc]DPD y los diagnósticos de AC.*

	AC no filiada	ATTRwt	ATTR no filiada	AL	Total
<b>Pulmón</b>	27'3%	46'2%	0%	0%	30%
<b>Partes blandas</b>	54'5%	38'5%	50%	50%	46'7%
<b>Osteoarticular</b>	18'2%	15'4%	50%	50%	23'3%
<b>Hígado</b>	0%	0%	0%	0%	0%

## 6. DISCUSIÓN

---

En la muestra empleada para nuestro estudio, se han analizado 280 pacientes. Hemos observado que en muchos de los estudios relacionados con la AC, el número de individuos analizados suele estar por debajo de 300. Por ejemplo, en el estudio realizado por Galat A. et al.<sup>(17)</sup> en 2017, se incluyeron 135 pacientes, mientras que en el estudio de Rapezzi C et al.<sup>(18)</sup> en 2019 tan solo se incluyeron 57 pacientes. Eicher JC et al.<sup>(19)</sup> en 2020, Nishi M et al.<sup>(20)</sup> en 2022 y Lama N et al.<sup>(21)</sup> en 2022, estudiaron a 108, 231 y 66 sujetos respectivamente.

En nuestra muestra, existe una mayor proporción de pacientes de sexo masculino que de femenino, y la edad media es de 76 años. Hemos encontrado varios ejemplos de trabajos de investigación que presentan una distribución demográfica muestral similar. En el estudio realizado por Lama L et al.<sup>(21)</sup> en 2022, la edad media de los pacientes fue de 68 años y el porcentaje de hombres fue del 62%. Por su parte, Nishi et al.<sup>(20)</sup> presentó un estudio en 2022 con un 85% de pacientes de sexo masculino y una edad media muestral de 73 años

En cuanto a la FEVI, el estudio de Lama et al.<sup>(21)</sup> en 2022 no encuentra una relación significativa entre la variable de la FEVI y el diagnóstico de AC. Esto concuerda con lo hallado en nuestra muestra. A su vez, varios estudios han demostrado la importancia de la FEVI en la evaluación de la amiloidosis cardiaca. Por ejemplo, en un estudio reciente sobre pacientes con ATTR, se encontró que aquellos con una FEVI inferior al 50% tenían un mayor riesgo de padecer insuficiencia y arritmias cardíacas en comparación con aquellos con una FEVI del 50% o más<sup>(10)</sup>.

Además, la FEVI también se ha utilizado como un indicador de la respuesta al tratamiento en pacientes con ATTR. En un estudio que evaluó el efecto de la quimioterapia en pacientes con amiloidosis cardiaca, se encontró que aquellos con una FEVI mayor o igual al 50% tuvieron una mayor tasa de supervivencia a largo plazo y una mejoría en la FEVI en comparación con aquellos con una FEVI inferior al 50%<sup>(21)</sup>.

Existe un mayor porcentaje de los pacientes de nuestra muestra que presentan un proBNP elevado. En algunos estudios, se ha visto cómo el proBNP tiene un alto valor predictivo para el diagnóstico de ATTR: Maurer et al.<sup>(22)</sup>, en 2017, observaron cómo los pacientes con ATTR presentan niveles significativamente más altos de proBNP en comparación con aquellos pacientes con IC de otro origen. Además, los niveles de proBNP también se correlacionaron significativamente con la gravedad de la enfermedad, medida por la FEVI.

Por su parte, en 2015, González-López et al.<sup>(23)</sup> se encontró con que los niveles elevados de pro BNP estaban asociados con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con ATTR.

A su vez, el proBNP ha demostrado ser un marcador útil para monitorizar la respuesta al tratamiento en pacientes con ATTR. En un estudio dirigido por Obici et al.<sup>(24)</sup> (en 2014), se encontró que la reducción de los niveles de pro BNP después del tratamiento con Tafamidis (un fármaco que estabiliza la transtirretina) se correlacionó con la mejoría de la función cardiaca en pacientes con ATTR.

Álvarez J et al.<sup>(25)</sup>, en su estudio de 2022, encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de síndrome de túnel carpiano y la AC, con una  $p < 0'01$ . En nuestra muestra se ha observado una relación casi significativa entre ambas variables con  $p = 0'056$ . Al igual que en nuestro estudio, Álvarez J et al. tampoco encontró una relación estadísticamente significativamente con el resto de las red flags.

En el estudio de López-Sainz A. et al.<sup>(26)</sup>, se observó una relación estadísticamente significativa entre los casos con síndrome con túnel carpiano y los pacientes con AC, con una  $p < 0'001$ . Al igual que en nuestro estudio, el subtipo de AC con mayor porcentaje de individuos es la ATTR.

En nuestra muestra hemos observado que existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia o ausencia de captación extracardiaca y el diagnóstico de AC, siendo la ATTR no filiada aquella con un mayor porcentaje de individuos con esta característica. Por su parte, Malka et al.<sup>(27)</sup> en 2020 encontró en su estudio una relación estadísticamente significativa entre la presencia de captación extracardiaca y el diagnóstico de AC, con una  $p = 0'04$ .

Por último, recordamos que en nuestro estudio no se ha conseguido encontrar una relación estadísticamente significativa entre las distintas localizaciones de captación extracardiaca y el diagnóstico de AC. Sin embargo, llama la atención que en ese mismo estudio de Malka et. Al, tampoco lo consiguen con todas las localizaciones de captación extracardiaca.

La relación entre AC y la captación extracardiaca en hígado y partes blandas, no es significativa para su estudio, y su muestra presenta un mayor número de individuos con captación en partes blandas que en hígado, al igual que la nuestra (aunque en la nuestra realmente no hemos encontrado ningún paciente con captación hepática).

Destaca también que Malka et Al. ha observado una relación estadísticamente significativa entre la captación pulmonar y la AC, con una  $p = 0'02$ . Esto contrasta con nuestros hallazgos, ya que en nuestra muestra no existe dicha significación.

## 7. LIMITACIONES Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

---

La naturaleza descriptiva de este estudio implica que no ha sido necesaria la intervención por nuestra parte, lo cual impone la principal limitación del estudio, que reside en la ausencia de aleatorización del mismo.

Hemos encontrado que, dado el elevado número de variables estudiadas, el número de pacientes incluidos en nuestra muestra ha hecho que, a la hora de dividirse en las distintas variables, el número de sujetos por variable quedaba muy reducido. Consecuentemente, esto ha reducido la potencia de los tests estadísticos aplicados.

A pesar de que la mayoría de los estudios sobre la AC tienen una muestra similar a la nuestra o incluso inferior, nos hemos dado cuenta de que para determinar las variables en las que hay muchas subdivisiones, a veces nos encontrábamos con la limitación de que el número de individuos para alguna subdivisión quedaba muy escaso o incluso ausente.

Por tanto, creemos necesario seguir recopilando información para ampliar el número de sujetos en esta base de datos, y así poder hacer unas pruebas estadísticas más potentes.

Además, puesto que se han empleado datos recogidos desde los últimos 10 años, cabe la posibilidad de que algún paciente en cuestión haya fallecido previamente, y por tanto el acceso a ciertos datos de su Historia Clínica Electrónica (HCE) se ha visto limitada (se ha de recordar que el uso de la HCE lleva pocos años generalizada).

Por este motivo, se solicitó al CEICA la exención del consentimiento informado, objetivando las siguientes razones:

- Algunos de los casos a estudio han fallecido previo al inicio de la realización del trabajo, siendo imposible la obtención del consentimiento informado por su parte.
- La naturaleza observacional (y, por tanto, no intervencionista) del estudio.
- Serán empleadas las bases de datos del Grupo de Investigación Básica de Medicina Interna del HCU (IIS084) en la vertiente de trabajo sobre Amiloidosis Cardíaca, consultándose la HCE cuando sea necesario, para aclarar datos que no consten en dicha base de datos.

Hasta el momento de la realización del estudio, no hemos recibido contestación del CEICA, al ser un trabajo derivado de los trabajos ya autorizados por el CEICA para el estudio de Amiloidosis Cardíaca por Transtirretina, se ha entendido extendida esta autorización al presente trabajo, tal y como indica en su página web<sup>(anexo 1)</sup>.

## 8. CONCLUSIONES

---

1. La población de nuestro estudio tiene una edad media de 76 años y hay una mayor cantidad de hombres que de mujeres.
2. Dentro de los casos de Amiloidosis Cardíaca, la Amiloidosis Cardíaca no filiada es el tipo más frecuente.
3. No se observó relación significativa entre la Amiloidosis Cardíaca y las red flags: elevación de pro-BNP, rotura del tendón del bíceps braquial y estenosis del canal raquídeo.
4. Se aprecia una relación casi significativa entre la Amiloidosis Cardíaca y la presencia de síndrome de túnel carpiano en la muestra a estudio.
5. En nuestro estudio se observó una mayor captación extracardiaca de radiotrazador óseo en partes blandas.
6. Existe una relación significativa entre la captación extracardiaca de radiotrazador óseo y los casos de Amiloidosis Cardíaca.
7. Podemos concluir que la captación extracardiaca de radiotrazador significa que hay depósito de tejido amiloide en otros órganos de forma no invasiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García-Pavía P, Rapezzi C, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021; 42(16):1554-1568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab072
2. Qué es la amiloidosis. Amiloidosis .es. <https://amiloidosis.es/amiloidosis/que-es-la-amiloidosis/>. Accedido el 4 de diciembre de 2022
3. de Haro-del Moral FJ, Sánchez-Lajusticia A, Gómez-Bueno M, García-Pavía P, Salas-Antón C, Segovia-Cubero J. Role of cardiac scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-DPD in the differentiation of cardiac amyloidosis subtype. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;65(5):440-6. doi: 10.1016/j.recesp.2017.12.015
4. Cardiomiopatía amiloidea. Scielo.org. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-56332005000200003#figura2](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332005000200003#figura2). Accedido el 10 de enero de 2023
5. Marrero Negrína N, Medina Gila JM, García Cruz ML, Jiménez Cabrera F. Transthyretin Cardiac Amyloidosis Due to Homozygous Val122Ile Mutation in a Caucasian Man. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72(12):1086-1088. doi: 10.1016/j.rec.2018.10.013
6. Gillmore JD, Maurer MS, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2017; 133:2404-2412. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612
7. Skijima Y, Yamamoto H, et al. Cardiac involvement in transthyretin amyloidosis: impact on prognosis and survival. *Amyloid*. 2020;27(2):99-106
8. Plante-Bordeneuve V. Transthyretin familial amyloid polyneuropathy: an update. *J Neurol*. 2018;265(5):976-983. Doi: 10.1007/s00515-018-8816-8
9. Rutherford E, Atkins E, et al. Early presentation of biceps tendon rupture as manifestation of wild type transthyretin amyloidosis. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(3):e29. Doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219676
10. Mathew S, Maurer MS, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379(11):1007-1016. Doi: 10.1056/NEJMoa1805689
11. Garcia-Pavía P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtirretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(11):991-1004

12. Hartnett J, Jaber W, et al. Electrophysiological Manifestations of Cardiac Amyloidosis: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2021;3(4):506-515. Doi: 10.1016/j.jacc.2021.07.010
13. Ruberg FL, Grogan M, et al. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(22):2872-2891. Doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003
14. Capelli F, Martone R, et al. Biomarkers and Prediction of Prognosis in Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis: Direct Comparison of Two Staging Systems. *Can J Cardiol.* 2020;36(3):424-431. Doi: 10.1016/j.cjca.2020.12.020
15. González-López E, López-Sainz A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtirretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(11):991-1004. Doi: 10.1016/j.recesp.2017.05.018
16. Kristen AV, Lehrke S, et al. Age- and gender-related distribution of myocardial uptake in FDG PET/CT of patients with cardiac amyloidosis. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 52(1): 16-22
17. Galat A, Rosso J, et al. Usefulness of (99m)Tc-HMDP scintigraphy for the etiologic diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. *Epub.* 2017;22(4):210-220. Doi: 10.3109/13506129.2017.1072089
18. Rapezzi C, Gagliardi C, et al. Analogies and disparities among scintigraphic bone tracers in the diagnosis of cardiac and non cardiac ATTR amyloidosis. *JNC.* 2018;26(5):1638-1641. Doi: 10.1007/s12350-018-1235-6
19. Eicher JC, Audia S, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis. *Rev Med Interne.* 2020;41(10):673-683. Doi:10.1016/j.revmed.2020.07.002
20. Nishi M, Takashio S, et al. Extracardiac Biopsy Sensitivity in Transthyretin Amyloidosis Cardiomyopathy Patients with Positive 99mTc-Labeled Pyrophosphate Scintigraphy Findings. *Circ J.* 2022;86:1113-1120. Doi: 10.1253/circj.CJ-22-0118
21. Lama N, Briasoulis A, et al. The utility of splenic imaging parameters in cardiac magnetic resonance for the diagnosis of immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Insights Imaging.* 2022;13:55. Doi: 10.1186/s13244-022-01194-8
22. Gonzalez-Lopez E. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance and Doppler Echocardiography in Patients With Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Am J Cardiol.* 2017;116(3):463-442. Doi: 10.1016/j.amjcard.2017.04.051

23. Maurer MS, Elliot P, et al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2017; 135(14):1357-1377
24. Obici L, Giampaolo Merlini. An overview of drugs currently under investigation for the treatment of transthyretin-related hereditary amyloidosis. *Expert Opin Investigating Drugs*. 2014;23(9):1239-1251. Doi: 10.1517/13543784.2014.922541
25. Álvarez J, Manovel AJ, et al. Characterization of hereditary transthyretin cardiac amyloidosis in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(6):488-495. Doi: 10.1016/j.rec.2021.07.020
26. López-Sainz Á, Hernandez-Hernandez A, et al. Clinical profile and outcome of cardiac amyloidosis in a Spanish referral center. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(2):149-158. Doi: j.rec.2019.12.020
27. Malka N, Abulizi, et al. Extracardiac soft tissue uptake, evidenced on early <sup>99m</sup>Tc-HMDP SPECT/TC, helps typing cardiac amyloidosis and demonstrates high prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020; 47: 2396-2406. Doi: 10.1007/s00259-020-04753-7

## [ANEXOS](#)

### ANEXO 1



The screenshot displays the website of the Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS). The top navigation bar includes the IACS logo and the text 'Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud'. To the right, there is a menu with the following items: 'IACS', 'Investigación', 'Innovación', 'Servicios', and 'Comunicación', each with a dropdown arrow. A search icon is also present. Below the navigation bar, a breadcrumb trail reads: 'Inicio | Investigación | Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón: CEICA | CEICA Solicitar evaluación'. On the right side of the page, there is a 'Escuchar' button with a play icon. The main content area features the word 'Investigación' in a large, bold, blue font, underlined. Below it, the text 'CEICA – Solicitar evaluación' is displayed in a smaller, orange font. To the right of this text is a large orange graphic element containing the 'Ceica' logo in white. At the bottom of the page, a grey box contains the following text: 'ATENCIÓN: Según consta en los PNT del CEICA, si un estudio ya cuenta con el dictamen favorable de otro Comité de Ética de la Investigación acreditado en España, el CEICA aplicará el principio de dictamen único y no evaluará de nuevo el estudio. En este caso se deben seguir los trámites necesarios para su puesta en marcha, según el tipo de estudio, pero sin solicitar un nuevo dictamen.'