

# SÍNTOMAS Y SIGNOS DE SOSPECHA DE AMILOIDOSIS CARDIACA Y SIGNIFICACIÓN PRONÓSTICA

RED FLAGS OF CARDIAC AMYLOIDOSIS AND CLINICAL PROGNOSIS

Trabajo fin de máster del Máster de Iniciación a la Investigación  
en Medicina de la Universidad de Zaragoza

Curso 2020-2021

*Autora:*

Laura Pérez Abad

*Tutores:*

Miguel Ángel Torralba Cabeza

Miguel Ángel Aibar Arregui

(Grupo de Investigación básica en Medicina Interna GIIS 084)

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología de la Universidad de Zaragoza



**Universidad Zaragoza**

## ÍNDICE

Índice.....	1
Resumen.....	2
Introducción.....	4
Hipótesis.....	10
Objetivos.....	10
Material y métodos.....	11
Cronograma.....	14
Resultados.....	15
Discusión.....	23
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	30
Anexos.....	33
Anexo 1.....	33
Anexo 2.....	37
Anexo 3.....	38
Anexo 4.....	40
Anexo 5.....	41

## RESUMEN

### *Palabras clave*

Amiloidosis cardíaca (AC); amiloidosis por transtiretina (ATTR); insuficiencia cardíaca (IC); sospecha; pronóstico.

### *Introducción*

Las amiloidosis son un conjunto heterogéneo de enfermedades multisistémicas caracterizadas por el depósito extracelular de amiloide, siendo la amiloidosis por transtiretina nativa (ATTRwt) una de las más frecuentes. Esta forma de amiloidosis es la responsable de un porcentaje elevado de casos de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada en el paciente anciano, originando una importante morbimortalidad en este grupo poblacional. No solo es característico el depósito cardíaco sino que también puede afectar, generalmente de forma precoz, a otros órganos y sistemas como el aparato musculoesquelético o el sistema nervioso periférico.

### *Objetivos*

El objetivo principal del estudio fue caracterizar los síntomas y/o signos de sospecha más frecuentemente asociados a amiloidosis cardíaca y valorar su distribución en los casos con diagnóstico de certeza de ATTRwt, para obtener un perfil de pacientes subsidiarios de ser cribados para esta entidad. Por otro lado, se pretende conocer el pronóstico de los pacientes ATTRwt de la muestra.

### *Metodología*

Estudio observacional analítico de tipo caso-control retrospectivo de pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca secundaria a amiloidosis donde se han seleccionado 97 casos de amiloidosis cardíaca (3 ATTRv y 40 ATTRwt) y 214 controles. La definición de *caso* hace referencia a paciente con insuficiencia cardíaca secundaria a amiloidosis, y la definición de *control* es cualquier paciente con insuficiencia cardíaca sin amiloidosis. Inicialmente fue llevado a cabo un estudio descriptivo y posteriormente, un contraste de hipótesis para comparar ambos grupos.

### *Resultados*

La edad media del grupo caso fue de 82'67 años y un 84'05% eran hombres ( $p < 0'0001$ ). La hipertrofia del VI presentaba una alta prevalencia en la amiloidosis cardíaca (80%  $p < 0'0001$ ) mientras que la microalbuminuria fue más frecuente en el grupo control (40'76%  $p < 0'0001$ ). La prevalencia del síndrome de túnel del carpo fue estadísticamente superior en el grupo caso (31'91%  $p < 0'0008$ ).

### *Conclusiones*

El perfil típico de paciente en el que hay que descartar una amiloidosis cardíaca es un varón mayor de 80 años con hipertrofia del VI, una vez excluida cardiopatía hipertensiva y valvular, especialmente si existen antecedentes personales de síndrome de túnel del carpo.

## ABSTRACT

### *Keywords*

Cardiac amyloidosis (CA); transthyretin amyloidosis (ATTR); heart failure; red flags; prognosis.

### *Introduction*

Amyloidosis comprises a group of systemic diseases caused by the extracellular deposition of misfolded proteins, amyloid, in various organs. Wild type transthyretin amyloidosis (wtATTR) is one of the most common and it is responsible for causing significant cases of heart failure with left ventricular ejection fraction preserved in the elderly population. Not only amyloid deposits in heart tissue but also in musculoskeletal and nervous systems, which generally happens earlier than heart deposition.

### *Aims*

The main aim of this study was to typify the most common red flags associated with cardiac amyloidosis and identify patients who would benefit from the screening of the disease. Besides, the study tried classified patients according to Gillmore prognostic score.

### *Methods*

Retrospective case and control study of people diagnosed with heart failure secondary to cardiac amyloidosis. 97 cases of cardiac amyloidosis have been selected (3 vATTR and 40 wtATTR) and 214 controls. *Case* is patients with heart failure secondary to cardiac amyloidosis according to Gillmore criteria, and *control* is heart failure of any different cause. First, a descriptive study was performed and later, a hypothesis contrast study to compare both groups.

### *Results*

The average age of the case group is 82'67 years old and 84'05% are men ( $p < 0'0001$ ). There is a high prevalence of hypertrophia of the left ventricle in cardiac amyloidosis (80%  $p < 0'0001$ ) whereas microalbuminuria is more common in the control group (40'76%  $p < 0'0001$ ). Carpal tunnel syndrome is likely diagnosed in the case group (31'91%  $p 0'0008$ ).

### *Conclusions*

It is necessary to dismiss cardiac amyloidosis in elderly men, more than 80 years old, with signs of left ventricle hypertrophy, once excluded hypertensive and valvular cardiomyopathy, especially if there is a personal history of carpal tunnel syndrome.

## INTRODUCCIÓN

Las amiloidosis son un conjunto heterogéneo de enfermedades sistémicas caracterizadas por el depósito extracelular de amiloide, una proteína fibrilar insoluble cuyo plegamiento beta le confiere una serie de características anatomopatológicas concretas y patognomónicas: tinción positiva con Rojo congo y birrefringencia color verde manzana bajo el microscopio de luz polarizada. Existen decenas de proteínas precursoras capaces de formar amiloide, aunque no todas se depositan a nivel cardiaco.<sup>1,2</sup>

Existen diferentes tipos de amiloidosis: Amiloidosis sistémica primaria (AL), que proviene de un trastorno en la célula B clonal pudiendo aparecer en pacientes con mieloma múltiple o algunos linfomas; Amiloidosis familiares (AF) que suelen provenir de mutaciones en la transtiretina o TTR, aunque hay otras mutaciones en ciertas apolipoproteínas o en la gelsolina que pueden originar el cuadro; Amiloidosis secundaria (AA) que se asocia a enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas. Además, también es importante describir la amiloidosis TTR-wt (cardíaca senil), caracterizada por una evolución clínica más indolente con mínima polineuropatía y síntomas de fallo cardíaco congestivo, pero con función sistólica preservada hasta fases avanzadas y con mayor supervivencia, que se manifiesta clínicamente en pacientes de edad avanzada, siendo típico pero no exclusivo de varones mayores de 60 años.<sup>3</sup>

La transtiretina es una proteína tetramérica sintetizada fundamentalmente a nivel hepático y encargada del transporte de la tiroxina y del retinol o vitamina A. La transtiretina tiene la predisposición de disgregarse fundamentalmente en monómeros bien debido a una mutación dando lugar a la amiloidosis conocida como ATTRv, hereditaria o familiar; o bien por factores relacionados con la senectud, originando la ATTRwt, *wild type* o cardíaca senil.<sup>1,4</sup> Los monómeros de TTR se ensamblan originando la sustancia amiloide, que presenta especial tropismo cardiaco por lo que una de las manifestaciones principales de la ATTR es la amiloidosis cardíaca (AC).

La ATTR hereditaria o ATTRv puede estar causada por al menos 100 mutaciones diferentes conocidas hasta la fecha, siendo las más frecuentes la mutación Val142Ile en EE. UU y posiblemente a nivel mundial, o la mutación Val50Met en las zonas endémicas de España y Portugal. La herencia es de tipo autosómico dominante con penetrancia variable. Cada una de estas mutaciones origina un fenotipo clínico diferente, siendo frecuente la asociación de afectación cardíaca y neurológica.<sup>5,6</sup> Cuando el sistema nervioso periférico es el principal involucrado, la ATTRv se ha denominado clásicamente Polineuropatía amiloidótica familiar (PAF).

La forma más frecuente de ATTR es la no hereditaria, ATTRwt o *wild type*, una enfermedad esporádica ligada al envejecimiento, que consiste en el depósito de sustancia amiloide a nivel cardiaco

en mayor proporción, pero también en ligamentos y tendones. Actualmente se considera la forma más frecuente de amiloidosis. Hasta hace unos años, la amiloidosis AL se consideraba la causa más frecuente de amiloidosis cardiaca en países desarrollados.<sup>1</sup> Sin embargo, gracias a las nuevas técnicas de diagnóstico, fundamentalmente las diferentes pruebas de medicina nuclear y la resonancia magnética cardiaca, se ha podido llegar a esta conclusión, que nos permite conocer de forma más exacta la prevalencia de esta enfermedad en la población<sup>7</sup>.

A continuación, se exponen una serie de datos que reflejan el verdadero impacto poblacional de la ATTRwt:

- Entre un 13 y un 19% de pacientes mayores de 60 años ingresados por insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada e hipertrofia del ventrículo izquierdo mayor o igual de 12 mm presentaban como causa del cuadro una ATTRwt;<sup>1</sup>
- Hasta un 25% de las personas mayores de 80 años presenta depósitos de amiloide a nivel cardiaco y siendo clínicamente significativo en un 8-16% de ellos;<sup>5</sup>
- Entre un 12 y un 16% de pacientes mayores de 65 años sometidos a recambio valvular aórtico transcatóter (TAVI) por estenosis aórtica fueron diagnosticados de amiloidosis cardiaca de forma simultánea.<sup>1,8</sup>

Esta patología es más frecuente en el sexo masculino y presenta un importante infradiagnóstico en ambos sexos. Actualmente, la aparición de tratamientos efectivos frente a la enfermedad, que pronto estarán disponibles, y las peculiaridades en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca asociada a ATTR, obligan a realizar un diagnóstico adecuado y en fases iniciales de la misma, ya que se ha demostrado mayor beneficio terapéutico con el tratamiento precoz.<sup>8</sup> El diagnóstico de amiloidosis requiere de una alta sospecha clínica ya que en muchas ocasiones la afectación cardiaca se manifiesta en estadios avanzados de la enfermedad, momento en el que ya se asocia con mayores tasas de hospitalización y disminución de la supervivencia a corto-medio plazo.

Dada la importancia del diagnóstico precoz, los signos y síntomas de alarma que sugieren el diagnóstico de amiloidosis juegan un papel fundamental a la hora de sospechar la enfermedad. El depósito de amiloide en el tejido conectivo y ligamentoso-tendinoso origina patologías como el síndrome del túnel carpiano (15-60%),<sup>9</sup> la rotura atraumática del tendón del bíceps (33%) que origina el síndrome de Popeye o la estenosis del canal lumbar, que suelen preceder 5-10 años la aparición de clínica cardiaca.<sup>1,5</sup> La coexistencia de síndrome del túnel carpiano bilateral en personas mayores de 60 años con hipertrofia ventricular izquierda sin otra etiología clara (ej: hipertensión arterial de larga evolución o valvulopatías significativas), obliga a descartar una amiloidosis cardiaca. También es

frecuente encontrar trastornos neurológicos asociados, entre ellos la polineuropatía generalmente sensitivo-motora de predominio en extremidades inferiores y ascendente, que termina desencadenando dolor de tipo neuropático, atrofia muscular y dificultad para la deambulaci3n.<sup>1</sup> La hipoacusia neurosensorial bilateral tambi3n puede estar presente en estos enfermos. Otro trastorno frecuentemente asociado es la disautonomía, que se presenta en forma de hipotensi3n ortostática, cambios en el ritmo deposicional alternando periodos de estreñimiento con periodos de diarrea, incontinencia urinaria y/o rectal, disfunci3n er3ctil, p3rdida de peso no intencionada...<sup>1</sup> Otros sntomas frecuentemente asociados a amiloidosis sist3micas, aunque raros en la forma ATTR, son la afectaci3n renal generalmente en forma de sndrome nefr3tico, o la macroglosia.

La afectaci3n cardiaca en la ATTR es constante por lo que es muy importante identificar los patrones clínicos, analíticos, electrocardiográficos y de pruebas de imagen cardiaca potencialmente asociados a la enfermedad. La amiloidosis ha sido identificada tradicionalmente como una de las causas de miocardiopatía restrictiva, aunque no solo afecta al miocardio, sino que tambi3n se asocia a trastornos valvulares o de la conducci3n cardiaca. La forma de presentaci3n más frecuente es la insuficiencia cardiaca (53-86%), con FEVI preservada por lo general.<sup>1,10,11</sup> Sin embargo, la funci3n sist3lica tiende a deteriorarse con el dep3sito de amiloide por lo que hasta un tercio de los pacientes presenta una FEVI deprimida al diagn3stico. Clínicamente se caracteriza por la presencia de astenia, edemas perif3ricos, hepatomegalia y elevaci3n de la presi3n venosa yugular, sobre todo en los estadios más avanzados de la enfermedad.<sup>4,11,12</sup> Tambi3n es com3n la presencia de derrame de tipo trasudado tanto a nivel pleural como pericárdico, así como la coexistencia de ascitis. Es frecuente la intolerancia a IECAS/ARA-II y a betabloqueantes. Hasta un 5% de pacientes, especialmente en pacientes diagnosticados de ATTR y no de AL, presenta un fenotipo hipertr3fico de la enfermedad, con hipertrofia del ventrículo izquierdo mayor o igual de 15 mm. Característicamente, el grado de hipertrofia ventricular es mayor que en la secundaria a hipertensi3n o a valvulopatía.<sup>4,10,11</sup>

Generalmente se asocia a bajos voltajes en el electrocardiograma (ECG) (22-33%), siendo típica la discrepancia entre las derivaciones precordiales y las de miembros, de forma que las derivaciones de miembros muestran voltajes disminuidos (menor o igual de 0'5 mV) y las precordiales presentan voltajes disminuidos, normales e incluso aumentados (menor o igual de 1 mV).<sup>4,10</sup> Estos hallazgos electrocardiográficos son más frecuentes en la AL que en la ATTR, donde el hallazgo electrocardiográfico más frecuente es el patr3n de pseudoinfarto (33-66%).<sup>1,13</sup> Hay que tener precauci3n pues hasta un 35% de los ECG muestran criterios de hipertrofia del VI. Es frecuente que el dep3sito de amiloide afecte al sistema de excito-conducci3n cardiaco originando bloqueos tanto del haz de Hiss como aurículo-ventriculares, de forma que un número significativo de pacientes requiere

la colocación de marcapasos. La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más prevalente en estos pacientes.

La ecocardiografía es la prueba diagnóstica no invasiva más frecuentemente empleada a la hora de valorar la anatomía y función cardíacas. Los hallazgos ecográficos más frecuentemente encontrados en los pacientes con AC son: la dilatación biauricular, la hipertrofia del ventrículo derecho y la disminución del tamaño de la cavidad del ventrículo izquierdo secundario a una pseudohipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo o el engrosamiento de las válvulas aurículo-ventriculares y del septo.<sup>4,10,11,14</sup> Es característico de la enfermedad la discrepancia entre la masa ventricular observada en el ecocardiograma, generalmente aumentada, y los voltajes en el ECG, generalmente bajos o normales. Es típica aunque infrecuente la visualización de un patrón moteado del miocardio, que le confiere un aspecto granular (*sparkling*). La ecocardiografía doppler suele evidenciar una disfunción valvular leve o moderada junto con una disfunción diastólica desproporcionadamente severa. Uno de los patrones ecocardiográficos más sensibles para detectar amiloidosis cardíaca es la reducción del strain longitudinal global con preservación de los valores apicales, siendo el mejor parámetro para discriminar amiloidosis cardíaca tanto en la población general como en aquellos pacientes con datos de hipertrofia moderada-severa del VI.<sup>4</sup> Otra de las pruebas de imagen frecuentemente empleadas para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca es la resonancia magnética cardíaca (CMR), que permite estudiar tanto la anatomía como la función cardíaca. El patrón típico y patognomónico es el realce subendocárdico tardío con gadolinio que permite establecer el diagnóstico de amiloidosis cardíaca pero no diferenciar entre un tipo de amiloidosis u otro.<sup>4,14</sup>

A nivel bioquímico es común encontrar una elevación discreta y continuada en el tiempo de troponinas, siendo más típico en la AL que en la ATTR, a pesar de ser más frecuente la hipertrofia del ventrículo izquierdo en la última.<sup>5,15</sup> Otro de los biomarcadores a destacar son los péptidos natriuréticos. Concentraciones inexplicables o desproporcionadamente elevadas pueden apoyar la sospecha diagnóstica de amiloidosis cardíaca en pacientes de alto riesgo, por ejemplo, en portadores conocidos de mutaciones de la TTR o con clínica compatible (estenosis aórtica o insuficiencia cardíaca con FEVI preservada). Además, el NT-proBNP es un buen marcador de gravedad de la enfermedad ya que si se encuentra elevado al diagnóstico implicaría un peor pronóstico y un aumento de la morbimortalidad.<sup>4,15</sup> Es importante destacar que estos dos biomarcadores deben ser analizados en base a la función renal de los pacientes y a la coexistencia o no de fibrilación auricular.

En los últimos años, la medicina nuclear se ha convertido en uno de los pilares fundamentales en el diagnóstico no invasivo de amiloidosis cardíaca. La gammagrafía ósea con <sup>99</sup>Tc-DPD (diisopropil difosfonato), <sup>99</sup>Tc-PYP (pirofosfato) o <sup>99</sup>Tc-HMDP (hidroximetil difosfonato) presenta una

sensibilidad y una especificidad próximas al 100% en AC por TTR, siempre en un contexto adecuado y habiendo descartado trastornos hematológicos como se explica a continuación.<sup>1,4,10,16</sup> La positividad de la gammagrafía se mide con la escala de Perugini: 0 es ausencia de captación, 1 corresponde a captación cardíaca de menor intensidad que la captación ósea, 2 significa captación cardíaca y ósea similares y 3 implica mayor captación cardíaca que ósea.<sup>4,16</sup> En todos los pacientes que presenten datos clínicos o de imagen (ecocardiografía o CMR) compatibles con amiloidosis cardíaca, se debe realizar una gammagrafía ósea y un estudio para descartar la existencia de una gammapatía monoclonal, que requiere la realización de 3 pruebas diferentes: medición de cadenas ligeras libres en suero, electroforesis con inmunofijación en suero y electroforesis con inmunofijación en orina.<sup>1,16</sup> Es necesario realizar este estudio para detectar la presencia de proteína monoclonal ya que hasta en un 30% de los casos de AC por AL existe captación miocárdica en la gammagrafía.

La prueba diagnóstica invasiva por excelencia de AC es la demostración histológica de amiloide en la biopsia endomiocárdica. Sin embargo, la demostración de estos depósitos en otras muestras extracardíacas como el tejido adiposo subcutáneo o el canal anal, también se considera válida en presencia de criterios diagnósticos en el ecocardiograma o en la CMR.<sup>1,16</sup>

Ante la sospecha de amiloidosis por TTR, el estudio genético es imprescindible para comprobar si se trata de la forma hereditaria o de la forma senil o *wild type*. Aunque la espectrometría de masas puede demostrar la existencia de variantes de TTR, para el diagnóstico definitivo es necesario identificar exactamente la mutación presente en cada paciente para poder clasificar la enfermedad correctamente, poder realizar una actuación terapéutica correcta y realizar cribado en los familiares de primer grado.<sup>17</sup>

A pesar de la gran variedad de pruebas diagnósticas de las que disponemos, lo fundamental sigue siendo la sospecha clínica y guiar la realización de estas pruebas en función de las características del paciente.

El “score” pronóstico más frecuentemente empleado en ATTR tanto hereditaria como nativa es el de Gillmore o NAC,<sup>1</sup> que tiene en cuenta las concentraciones de NT-proBNP y el filtrado glomerular (FG), clasificando a los pacientes en 3 grupos en función de si llegan o no a los puntos de corte establecidos (NT-proBNP menor, mayor o igual de 3.000 pg/ml y FG menor, mayor o igual de 45 ml/min). A cada grupo le corresponde una mediana de supervivencia.

El tratamiento de la amiloidosis cardíaca por TTR incluye dos estrategias; por un lado, tratar las complicaciones derivadas de la misma y, por otro lado, detener o ralentizar la progresión de la enfermedad impidiendo el depósito tisular de amiloide.

En cuanto a las complicaciones, el punto más importante es el tratamiento sintomático de la insuficiencia cardíaca. Para ello, es importante mantener una dieta pobre en sal y emplear como pilar terapéutico los diuréticos de asa a dosis bajas, dada la fisiopatología restrictiva de la amiloidosis cardíaca y la asociación de disfunción autonómica, que favorece la hipotensión ortostática y aumenta el riesgo de síncope vasovagal. No existe evidencia en el uso de IECAS/ARA-II y su uso podría incluso agravar la clase funcional del paciente si producen hipotensión significativa. Del mismo modo, el uso de betabloqueantes debe ser muy cuidadoso ya que pueden deteriorar la situación clínica al evitar la taquicardia compensadora que mantiene el gasto cardíaco y facilitar la producción de bloqueos de conducción; la práctica habitual es retirarlos del tratamiento si no hay problemas de control de frecuencia. Además, el uso de calcioantagonistas no dihidropiridínicos así como de digoxina estaría contraindicado debido a la afinidad de ambos grupos farmacológicos por el amiloide tisular, lo que potenciaría su toxicidad. Por otro lado, es frecuente la presencia de FA en la amiloidosis cardíaca. En cuanto a la estrategia de control del ritmo, el antiarrítmico de elección es la amiodarona, aunque la cardioversión eléctrica también se considera un procedimiento útil, aunque de riesgo. Diversos estudios han demostrado la existencia de trombos intracavitarios independientemente del tiempo de instauración de la FA o del uso correcto de anticoagulación, por lo que antes de revertir a ritmo sinusal es necesario excluir la existencia de trombosis. Por esta razón, también se recomienda iniciar anticoagulación independientemente del resultado de la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc dado el alto riesgo tromboembólico en estos pacientes.<sup>1</sup>

Actualmente existen tratamientos específicos para la ATTR que se encuadran dentro de dos estrategias terapéuticas diferentes; por un lado, la estabilización de la transtiretina tanto nativa como mutada y, por otro lado, la inhibición de la síntesis hepática de transtiretina. Diversos estudios ponen de relevancia la importancia del tratamiento precoz ya que mejoran el pronóstico a medio y largo plazo; existiendo dos fármacos actualmente comercializados y cuya indicación es la existencia de polineuropatía estadio I en ATTRv o hereditaria.<sup>18,19</sup> *Tafamidis* es un compuesto administrado por vía oral que se une al sitio de unión de la tiroxina con el tetrámero de transtiretina, evitando su degradación a dímeros y por tanto impidiendo el inicio de la cascada amiloidogénica. En AC por ATTRv o ATTRwt, *Tafamidis* está indicado, aunque no aprobado en España, en pacientes con clase funcional NYHA I a III y su administración precoz mejora el pronóstico. Los beneficios terapéuticos de *Tafamidis* no se han demostrado en pacientes con clase funcional NYHA IV, estenosis aórtica severa o FG < 25 ml/min. *Diflumisal* es un antiinflamatorio no esteroideo con capacidad de estabilización de la transtiretina in vitro, cuyo uso en España está restringido por no estar aprobado y se debe utilizar como medicamento extranjero. Es un fármaco poco atractivo para pacientes con insuficiencia cardíaca por AC-TTR dada su naturaleza de antiinflamatorio, siendo necesario tener

especial precaución con la función renal, la posibilidad de retención hídrica y la aparición de complicaciones en pacientes anticoagulados.<sup>1,18</sup>

En cuanto a la estrategia de disminución de la producción hepática de transtiretina, tenemos por un lado el tratamiento clásico de la ATTRv o hereditaria: el trasplante hepático, que tras la aparición de fármacos específicos ha quedado relegado a un segundo plano.<sup>19</sup> Es importante destacar que la enfermedad puede progresar a pesar del trasplante debido al depósito de transtiretina nativa en aquellos órganos con depósito previo de transtiretina mutada, sin conocerse con exactitud el mecanismo por el que se produce este fenómeno.<sup>1,19</sup> Por otro lado, los fármacos conocidos como “silenciadores genéticos de transtiretina”, *Inotersen* y *Patisiran*, son capaces de unirse al RNA mensajero que codifica la transtiretina e inhibir su transcripción disminuyendo la concentración sérica de la proteína. *Inotersen* es un oligonucleótido antisentido mientras que *Patisiran* es una RNA de interferencia (siRNA). Los dos compuestos han sido aprobados para el tratamiento de la polineuropatía por ATTRv o hereditaria en estadios I y II (deambulación sin ayuda o con ayuda de un bastón, respectivamente).<sup>1,19</sup> Además se están desarrollando nuevos silenciadores genéticos con el objetivo fundamental de demostrar utilidad para la enfermedad cardiaca secundaria a amiloidosis, ya que actualmente no hay ningún tratamiento aprobado para cardiopatía secundaria a amiloidosis.

Tras el análisis de la bibliografía y el estudio de la enfermedad podemos extraer una serie de conclusiones; 1) la amiloidosis cardiaca es una forma diferente de insuficiencia cardiaca, con sus peculiaridades en cuenta a clínica, diagnóstico y tratamiento; 2) existen datos recogidos en la literatura científica que permiten sospecharla de forma precoz; 3) los avances científicos actuales permiten diagnosticarla en un elevado porcentaje de casos de forma no invasiva, facilitando su estudio y 4) la aparición de terapias efectivas en los últimos años obliga a estudiar a todos los pacientes con sospecha de amiloidosis para ofrecerles un tratamiento óptimo.

## HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

Existen síntomas y signos clínicos de sospecha de amiloidosis cardíaca ATTRwt que nos permiten obtener un perfil de pacientes subsidiarios de ser cribados para esta entidad.

## OBJETIVOS

*Objetivos principales:*

- Identificar los principales síntomas y signos de sospecha asociados a amiloidosis cardiaca.
- Comparar la prevalencia de los síntomas y signos de sospecha asociados a insuficiencia cardiaca por amiloidosis cardiaca con los que no la tienen.

### *Objetivos secundarios:*

- Comparar la prevalencia de los datos de sospecha entre los pacientes con diagnóstico confirmado de amiloidosis cardiaca por transtiretina nativa o ATTRwt y aquellos diagnosticados de amiloidosis cardiaca sin estudio.
- Conocer si el diagnóstico de amiloidosis cardiaca implica un peor pronóstico en términos de reingreso hospitalario y/o mortalidad secundarios a la enfermedad con respecto a aquellos con insuficiencia cardiaca de otra etiología.
- Evaluar la utilidad de los biomarcadores pronósticos (NT-proBNP y filtrado glomerular) descritos en la literatura en los diferentes grupos y subgrupos de pacientes.

## METODOLOGÍA

### *DISEÑO DEL ESTUDIO*

Se trata de un estudio observacional analítico de tipo caso-control retrospectivo de pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca secundaria a amiloidosis. Se definió *caso* como todo sujeto con insuficiencia cardiaca secundaria a amiloidosis de acuerdo a los criterios de Gillmore, y la definición de *control* fue toda persona con insuficiencia cardiaca que no cumplía dichos criterios. Para la definición de insuficiencia cardiaca se ha tenido en cuenta la última guía de la Sociedad Europea de Cardiología del año 2016:<sup>20</sup>

- Clínica compatible: edemas y/o disnea (de esfuerzo, ortopnea...)
- Antecedentes personales de diabetes mellitus, hipertensión arterial o enfermedad coronaria.
- Biomarcadores como los péptidos natriuréticos (BNP y NT pro-BNP).
- Pruebas complementarias: ECG, ecocardiograma y radiografía de tórax.

Este estudio cuenta con la aprobación del jefe de servicio de Medicina Interna, de la Dirección médica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (**Anexo 1**) y del CEICA con dictamen favorable en su reunión del día 21/04/2021, Acta No 08/2021 (**Anexo 2**).

### *Población a Estudio:*

Tanto los casos como los controles han sido seleccionados de entre los pacientes atendidos en las consultas de los servicios de Medicina Interna y Cardiología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza. El periodo de estudio abarca desde septiembre de 2015 hasta diciembre de 2020 incluido.

### *Criterios de inclusión:*

- Ser mayor de 18 años.
- Diagnóstico de insuficiencia cardiaca, secundaria a amiloidosis cardiaca o de otra etiología.

- Cumplimentación del consentimiento informado.

*Criterios de exclusión:*

- Diagnóstico de neoplasia hematológica.
- Negativa del paciente a participar en el estudio.
- Imposibilidad para garantizar el seguimiento del paciente.

*Definición de caso:*

Paciente diagnosticado de amiloidosis cardiaca por gammagrafía ósea DPD positiva, independientemente de la inmunofijación en suero y/o orina o de la realización de estudio genético. Por tanto, lo que se pretende es seleccionar pacientes diagnosticados de amiloidosis cardiaca por transtiretina tanto hereditaria (ATTRv) como nativa (ATTRwt) o aquellos con alta probabilidad de este diagnóstico, excluyendo los casos confirmados de amiloidosis AL o con alta sospecha de AL.

*Definición de control:*

Todos los pacientes con insuficiencia cardiaca en los que se ha excluido el diagnóstico de amiloidosis cardiaca por no cumplir los criterios de Gillmore, incluidos en la base de datos de la Unidad de Amiloidosis cardiaca del Grupo de Investigación básica en Medicina interna.

**RECOGIDA DE DATOS**

La recogida de datos (**Anexo 3**) comenzó a finales del año 2015 y terminó en marzo de 2021. Todos los pacientes que acudieron a consulta de Medicina Interna o de Cardiología ya diagnosticados o con sospecha de la enfermedad recibieron una hoja informativa (**Anexo 4**) sobre la línea de investigación de amiloidosis cardiaca genética (ATTRv) que lleva a cabo la Unidad de Amiloidosis cardiaca del Grupo de Investigación básica en Medicina interna, así como el consentimiento informado (**Anexo 5**) para ser incluidos en la base de datos de pacientes. En este sentido se ha de mencionar que, si bien el objetivo de esta línea de investigación es detectar los casos de amiloidosis hereditaria por transtiretina, también permite estudiar la amiloidosis no hereditaria y que es mucho más frecuente.

Para el diagnóstico de amiloidosis cardiaca, en todos los pacientes se había realizado un perfil analítico general con electroforesis e inmunofijación de proteínas en suero y orina así como la detección de cadera ligeras libres en orina, un ecocardiograma transtorácico, un electrocardiograma y una gammagrafía ósea con DPD. Posteriormente, en aquellos sujetos que presentaron captación miocárdica del radiotrazador en la gammagrafía, se realizó el estudio genético del gen ATTRv.

Tras la selección de los “casos y controles” se llevó a cabo la revisión de la historia clínica electrónica de todos ellos.

## VARIABLES A ESTUDIO

Las variables a estudio se recogieron a través de la revisión de la historia clínica electrónica de los pacientes incluidos en la base de datos y fueron las siguientes:

### **Variables principales:** síntomas y signos de alarma de amiloidosis cardiaca

- Síndrome del túnel carpiano: sí/ no
- Parestesias: sí/ no
- Polineuropatía axonal en el electroneurograma: sí/ no
- Hipotensión ortostática: sí/ no
- Síncope neuromediado o cardiogénico: sí/ no
- Hipertrofia del ventrículo izquierdo  $\geq$  o = de 12 mm en ecocardiograma: sí/ no
- Dilatación biauricular en el ecocardiograma: sí/ no
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo: conservada/ deprimida
- Bloqueo auriculoventricular de cualquier grado en el ECG: sí/ no
- Bloqueo de la conducción a nivel del haz de Hiss en el ECG: sí/ no
- Ritmo en el ECG: sinusal/ fibrilación auricular
- Microalbuminuria y/o proteinuria: sí/ no
- Elevación de troponina T  $>$  50 ng/ml
- Marcapasos u otro dispositivo intracardiaco: sí/ no

### **Variables secundarias:**

1. *Datos demográficos:* edad y sexo.
2. *Datos pronósticos:*
  - Reingreso hospitalario por reagudización de insuficiencia cardiaca u otra causa cardiológica desde el diagnóstico de AC hasta el momento de la recogida de datos: sí/ no
  - Fallecimiento por reagudización de insuficiencia cardiaca u otra causa cardiológica: sí/ no
3. *Datos bioquímicos de gravedad:*
  - Concentración de NT pro-BNP en pg/ml:  $<$  o = 3.000/  $>$  3.000 y media
  - Filtrado glomerular (FG) en ml/min:  $<$  45/  $>$  o = de 45 y media

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

La información se ha recogido de forma retrospectiva de la base de datos descrita. Se encuentra anonimizada mediante el programa Microsoft Office Excel. El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo mediante el programa *Jamovi*. El grado de significación estadística establecido fue de un valor  $\alpha$  inferior a 0,05 (IC 95%).

Inicialmente se realizó un estudio descriptivo para conocer la distribución y la prevalencia de cada una de las variables dentro de cada grupo. Para la expresión de las variables cualitativas se ha empleado la frecuencia absoluta y el porcentaje; en cuanto a las variables cuantitativas se ha empleado la media y la desviación estándar si los datos seguían una distribución normal, y la mediana y el rango intercuartílico si seguían una distribución diferente a la normal.

Dado que el tamaño muestral fue superior a los 30 pacientes se asumió que la selección seguía una distribución normal, empleando para el análisis estadístico los test paramétricos.

Posteriormente, se realizó un estudio de contraste de hipótesis para comparar ambos grupos; casos y controles. En todas las variables analizadas, los datos con los que hemos trabajado son datos independientes por lo que se obviaron las pruebas estadísticas destinadas a los datos apareados. En la siguiente tabla (**Tabla 1**) se expone el tipo de test estadístico empleado en función del tipo de variable analizada:

<b>Variable independiente</b>	<b>Variable dependiente</b>	<b>Test paramétrico</b>	<b>Test no paramétrico</b>
CUALITATIVA DICOTÓMICA	CUALITATIVA	Test de Ji cuadrado Test exacto de Fisher	-
CUALITATIVA DICOTÓMICA	CUANTITATIVA	Test de T de Student para datos independientes	U de Mann-Whitney
CUANTITATIVA	CUANTITATIVA	Correlación lineal de Pearson	Correlación Rho de Spearman

**Tabla 1.** Test estadísticos en función del tipo de variable analizada.

### *FINANCIACIÓN*

Este estudio no supone ningún tipo de gasto adicional al Servicio Aragonés de Salud ni al Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. No hay necesidades extraordinarias de personal para la realización del mismo por lo que no existen costes asociados. No cuenta con ayudas ni becas de instituciones exteriores.

### CRONOGRAMA

La línea de investigación de Amiloidosis cardiaca comenzó en el año 2015. Desde entonces se han recogido pacientes en la base de datos y se han ido realizando diferentes trabajos.

El presente trabajo fin de máster se inició en enero de 2021 con la búsqueda bibliográfica correspondiente en las bases de datos *Pubmed* y *Embase database*. Posteriormente se fijaron la hipótesis y los objetivos del estudio, se diseñó la metodología del mismo y se realizó la solicitud de

evaluación al CEICA. Una vez se contó con el dictamen favorable del CEICA, se comenzó con la estadística y la redacción de los resultados para posteriormente redactar la discusión y las conclusiones extraídas del estudio.

	<i>Enero/Febrero</i>	<i>Marzo</i>	<i>Abril</i>	<i>Mayo</i>	<i>Junio/Septiembre</i>
Búsqueda bibliográfica					
Hipótesis, objetivos, metodología					
CEICA					
Estadística y resultados					
Discusión y conclusiones					
Depósito y defensa TFM					

**Tabla 2.** Cronograma previsto.

## RESULTADOS

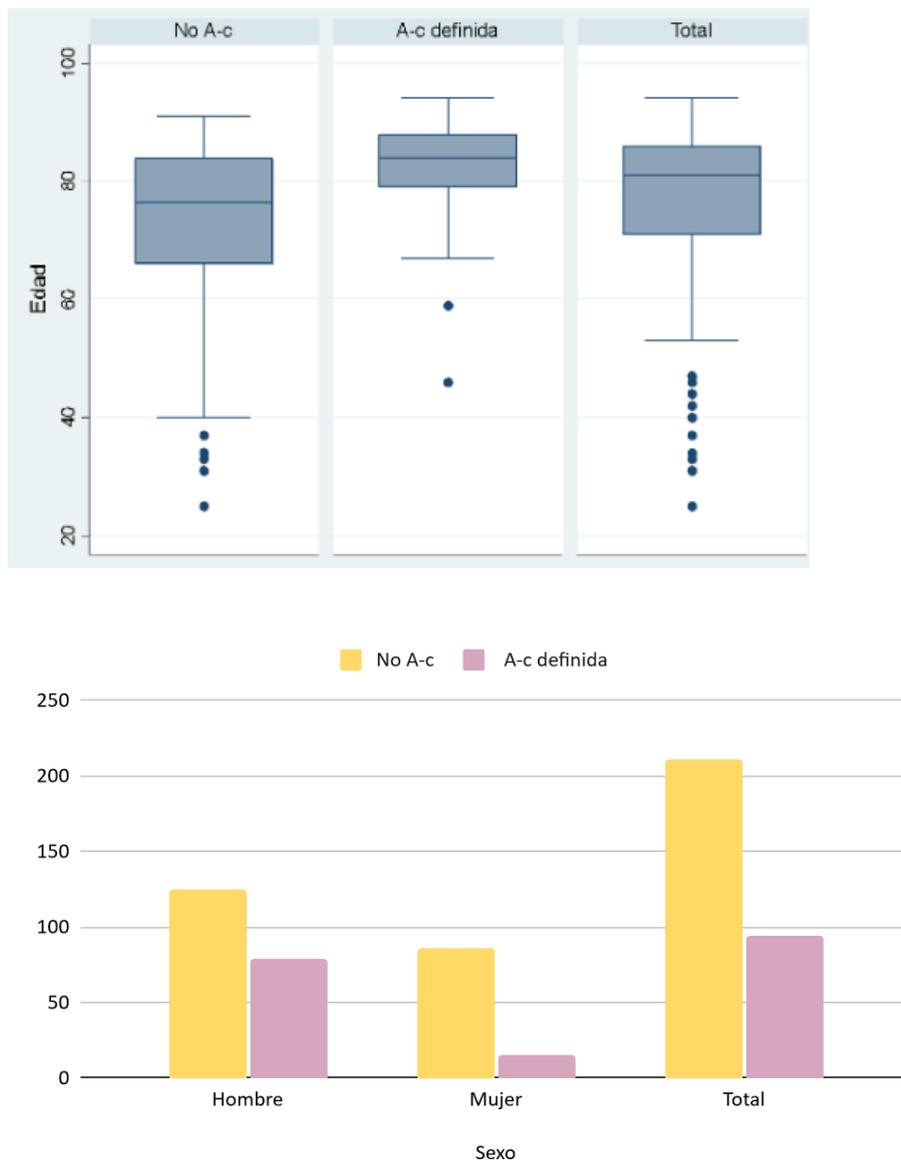
### *ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y CONTRASTE DE HIPÓTESIS*

Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, el tamaño muestral obtenido fue de 311 pacientes, 97 casos y 214 controles. De los 97 casos, 3 pacientes tenían diagnóstico confirmado de ATTRv o hereditaria, 40 pacientes eran ATTRwt o nativa y 50 eran pacientes con amiloidosis cardiaca pendiente de filiar origen.

Tanto el descriptivo como el contraste de hipótesis de las variables demográficas se encuentra recogido en la **tabla 3.1**. La edad media de los pacientes en la muestra fue de 76 años con predominio del sexo masculino tanto en la muestra general como en cada subgrupo analizado (**Figura 1**). Se han obtenido diferencias estadísticamente significativas para las variables edad y sexo ( $p < 0'0001$ ); el grupo caso obtuvo una edad media de 82'67 años siendo el 84'05% varones.

<b>Variables demográficas</b>	<b>Muestra</b>	<b>Grupo caso (AC definida)</b>	<b>Grupo control (No AC)</b>	<b>p e IC al 95%</b>
<i>Edad (años)</i>	76'64	82'67	72'80	$p < 0'001$ (-12'88, -6'84)
<i>Sexo</i>	66'88% hombres 33'11% mujeres	84'05% hombres 15'95% mujeres	59'25% hombres 40'75% mujeres	$p < 0'001$ (0'1486, 0'3473)

**Tabla 3.1.** Descriptivo y contraste de hipótesis de las variables demográficas.

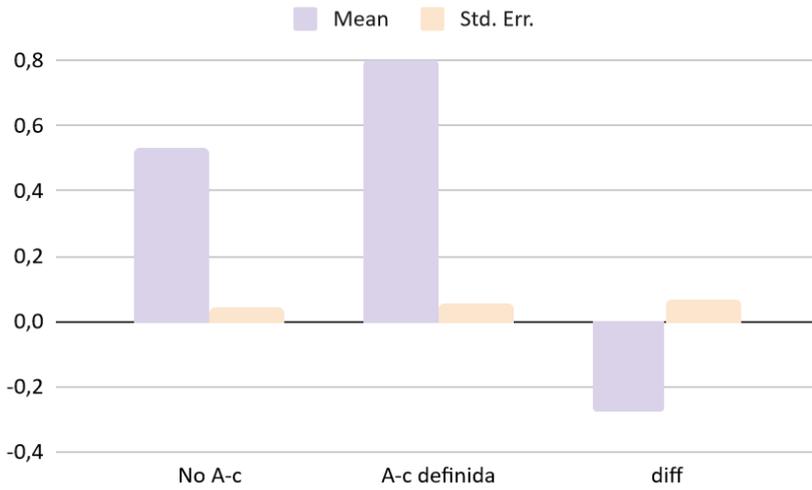


**Figura 1.** Distribución de las variables edad y sexo en la muestra y en los grupos caso y control.

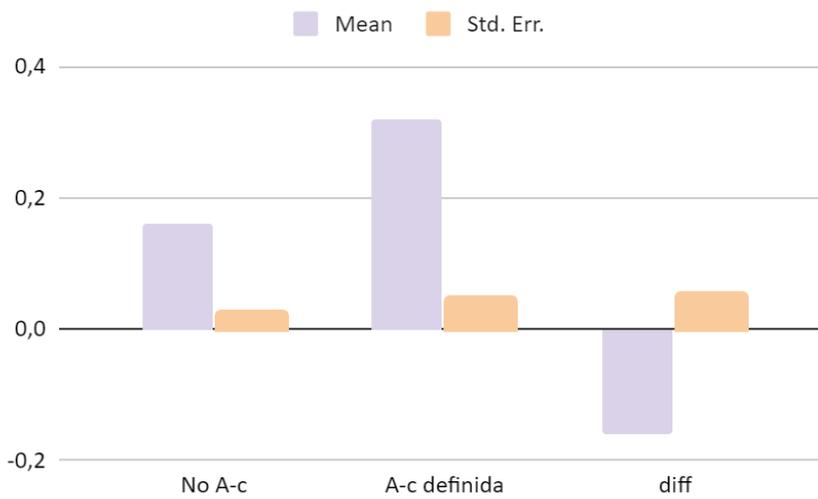
El descriptivo realizado sobre las variables principales (**Tabla 4.1**) demostró una alta prevalencia de insuficiencia cardiaca con FEVI preservada en la muestra (88'58%) y una serie de hallazgos ecocardiográficos frecuentes, como la dilatación biauricular (46'38%) o la hipertrofia del VI (60'24%). Concretamente, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0'0001$ ) en las variables hipertrofia del VI y síndrome de túnel del carpo, siendo ambas más frecuentes en el grupo caso (**Figura 2** y **Figura 3** respectivamente); mientras que la variable microalbuminuria y/o proteinuria fue estadísticamente más prevalente en el grupo control (**Figura 4**).

<b>Variables principales</b>	<b>Muestra</b>	<b>Grupo caso (AC definida)</b>	<b>Grupo control (No AC)</b>	<b>p e IC al 95%</b>
<i>Síndrome del túnel carpiano</i>	20'91%	31'91%	16'04%	p 0'0008 (-0'265, -0'052)
<i>Parestesias</i>	9'80%	9'57%	9'90%	p 0'464 (-0'068, 0'075)
<i>Polineuropatía axonal</i>	7'07%	4'12%	8'41%	p 0'0859 (-0'011, 0'097)
<i>Hipotensión ortostática</i>	4'57%	2'71%	1'23%	p 0'945 (-0'099, 0'017)
<i>Síncope neuromediado o cardiogénico</i>	10'13%	8'51%	10'85%	p 0'2658 (-0'047, 0'094)
<i>Hipertrofia del VI &gt; o = 12 mm</i>	60'24%	80%	52'5%	p < 0'0001 (-0'394, -0'156)
<i>Dilatación biauricular</i>	46'38%	30'26%	30'72%	p 0'471 (-0'120, 0'129)
<i>FEVI preservada</i>	88'58%	85'33%	89'95%	p 0'8541 (-0'137, 0'045)
<i>Bloqueo AV de cualquier grado</i>	14'23%	20%	11'53%	p 0'032 (-0'18, 0'0122)
<i>Bloqueo haz de Hiss</i>	32'58%	34'11%	31'86%	p 0'357 (-0'144, 0'099)
<i>Ritmo en el ECG</i>	Sinusal 50'85% FA 49'15%	Sinusal 47'26% FA 52'74%	Sinusal 52'5% FA 47'5%	p 0'203 (-0'176, 0'071)
<i>Microalbuminuria y/o proteinuria</i>	30'58%	15'96%	40'76%	p < 0'0001 (0'148, 0'347)
<i>Troponina T (ng/ml)</i>	166'34	147'95	174'29	p 0'425 (-249'28, 301'96)
<i>Marcapasos</i>	10'53%	12'94%	9'39%	p 0'189 (-0'118, 0'047)

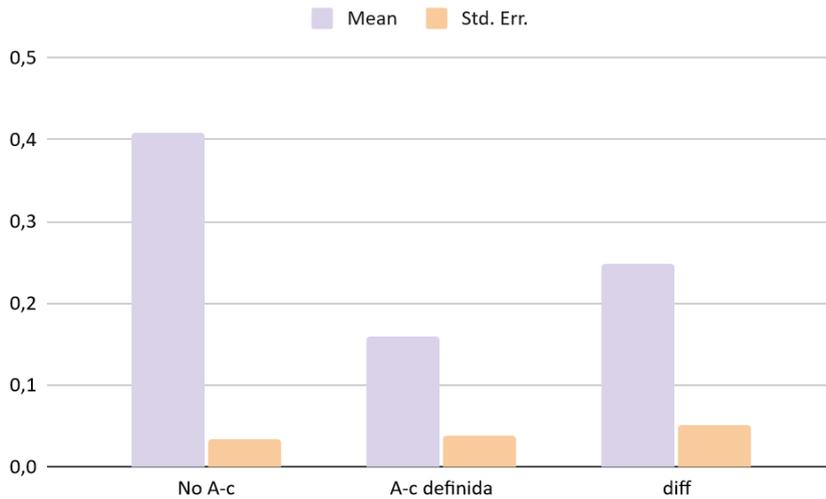
**Tabla 4.1.** Descriptivo y contraste de hipótesis de las variables principales entre grupo caso y control.



**Figura 2.** Distribución de la variable hipertrofia del ventrículo izquierdo en la muestra y en cada grupo, según el test de Ji cuadrado.

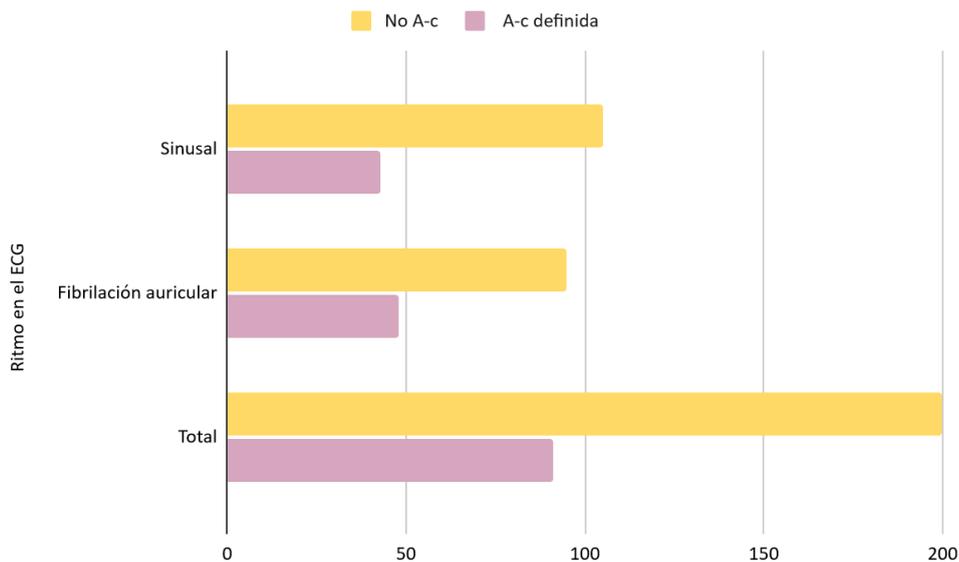


**Figura 3.** Distribución de la variable síndrome del túnel carpiano en la muestra y en cada grupo, según el test de Ji cuadrado.



**Figura 4.** Distribución de la variable microalbuminuria y/o proteinuria en la muestra y en cada grupo, según el test de Ji cuadrado.

El ritmo identificado en el ECG de los pacientes de cada grupo se recoge en la **figura 5**, siendo más frecuente el ritmo sinusal aunque no existen diferencias estadísticamente significativas.



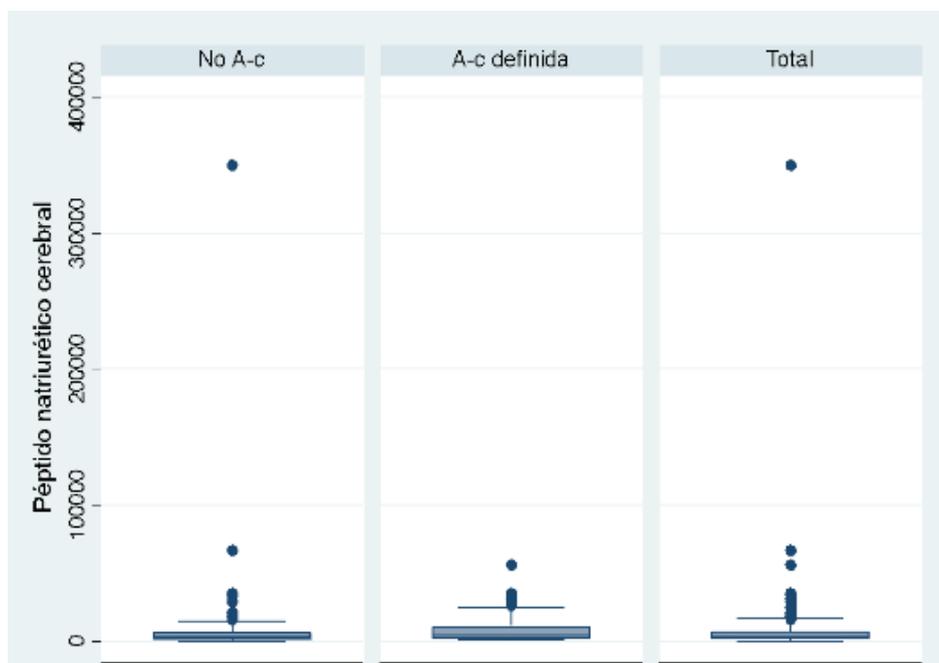
**Figura 5.** Distribución de la variable ritmo en el ECG en la muestra y en cada grupo.

El análisis de las variables pronósticas así como de los criterios bioquímicos de gravedad (**Tabla 5.1**) no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos subgrupos estudiados. La **figura 6** y la **figura 7** muestran la distribución cuantitativa de los biomarcadores cardíacos NT-proBNP y

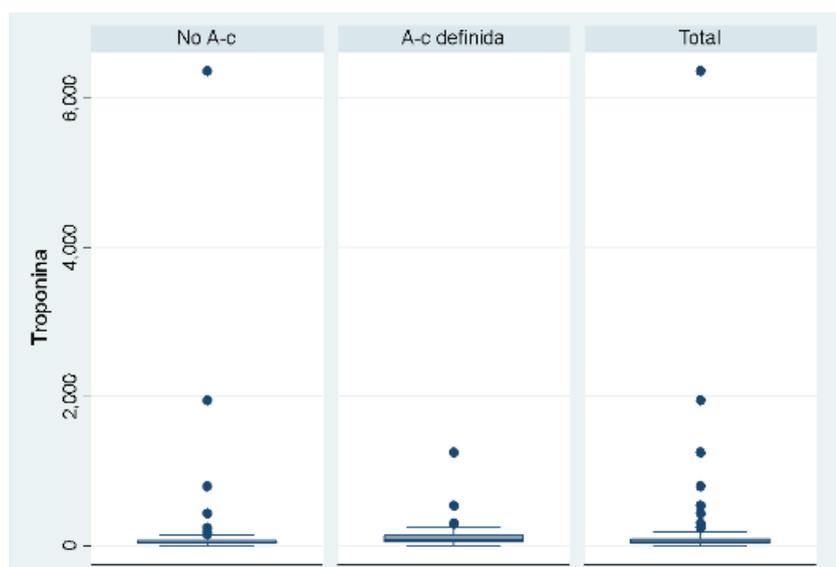
troponina T respectivamente. Hay valores de NT-proBNP o de troponina T muy extremadas dentro de la muestra; esto puede deberse a que se haya seleccionado el valor en el momento más agudo de la exacerbación de insuficiencia cardiaca crónica.

<b>Variables pronósticas y/o de gravedad</b>	<b>Muestra</b>	<b>Grupo caso (AC definida)</b>	<b>Grupo control (No AC)</b>	<b>p e IC al 95%</b>
<i>Reingreso por causa cardiaca</i>	3'53%	1'03%	4'67%	p 0'0536 (0'0017, 0'0711)
<i>Exitus por causa cardiaca</i>	7'07%	6'18%	7'47%	p 0'340 (-0'0465, 0'0724)
<i>NT-proBNP (pg/ml)</i>	7435'77	7921'6	7222'84	p 0'4160 (-7173'89, 5777)
<i>NT-proBNP &lt;, &gt; o = 3.000</i>	< 3.000 42'76% >/= 3.000 57'23%	>/= 3.000 63'9%	>/= 3.000 54'21%	p 0'0544 (-0'213, 0'019)
<i>FG (ml/min)</i>	57'08	53'5	58'67	p 0'0276 (-0'118, 10'456)
<i>FG &lt;, &gt; o = 45</i>	< 45 32'80% >/= 45 67'20%	< 45 35'06%	< 45 31'78%	p 0'284 (-0'081, 0'146)

**Tabla 5.1.** Descriptivo y contraste de hipótesis de las variables pronósticas y de gravedad.



**Figura 6.** Distribución de la variable NT-proBNP (pg/ml) en la muestra y en cada subgrupo.



**Figura 7.** Distribución de la variable troponina T (ng/ml) en la muestra y en los grupos caso y control.

*CONTRASTE DE HIPÓTESIS ENTRE EL SUBGRUPO “ATTR-WT” Y AC NO FILIADA*

Además del contraste de hipótesis presentado en el apartado anterior, se llevó a cabo un análisis específico del subgrupo de pacientes diagnosticado de amiloidosis cardiaca por ATTRwt (**Tabla 3.2, 4.2, 5.2**). En algunas de las variables categóricas, se realizó un contraste de hipótesis mediante el test exacto de Fisher ya que el valor esperado de las frecuencias observadas era inferior a 5. Los resultados obtenidos en los dos subgrupos fueron muy similares y, a excepción del NT-proBNP, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

A través de las variables FG y NT-proBNP, se calculó el “score” pronóstico de Gillmore en el grupo ATTRwt, para el cual está diseñado y validado. Se basa en los siguientes puntos de corte: FG menor, mayor o igual de 45 ml/min y NT-proBNP menor, mayor o igual de 3.000 pg/ml. En función de si está alterado ninguno, uno o los dos criterios, se adjudica un nivel pronóstico (**Figura 8**). En el subgrupo ATTRwt el “score” más frecuente fue el I (FG < 45 ml/min y NT-proBNP < 3.000 pg/ml).

<b>Variables demográficas</b>	<b>AC definida no ATTR-wt</b>	<b>Subgrupo ATTR-wt</b>	<b>p e IC al 95%</b>
<i>Edad (años)</i>	83'47	81'62	p 0'143 (-5'28, 1'58)
<i>Sexo</i>	83'33% hombres 16'67% mujeres	85% hombres 15% mujeres	p < 0'413 (-0'165, 0'132)

**Tabla 3.2.** Descriptivo y contraste de hipótesis de las variables principales entre subgrupo ATTR-wt y AC no ATTR-wt.

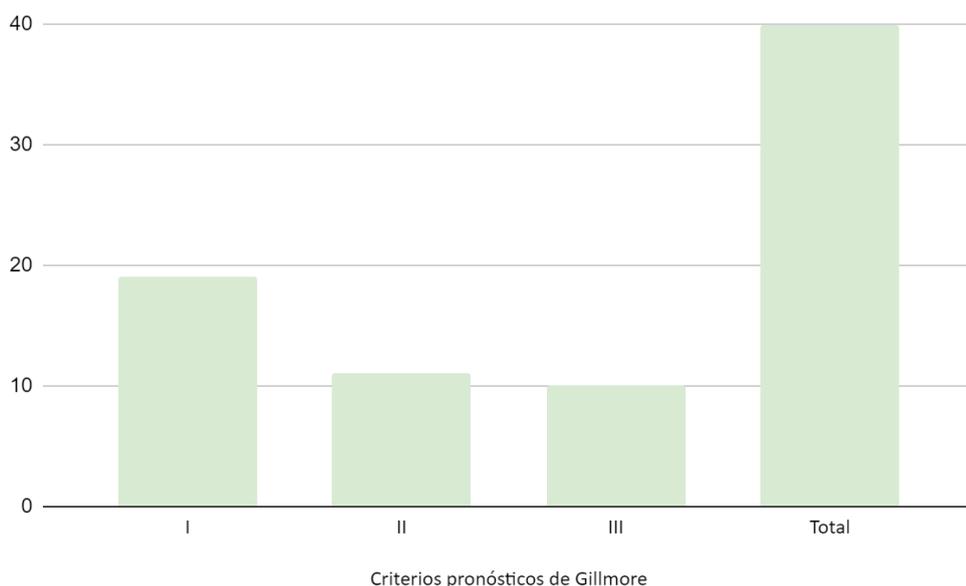
<b>Variables principales</b>	<b>AC definida no ATTR-wt</b>	<b>Subgrupo ATTR-wt</b>	<b>p e IC al 95%</b>
<i>Síndrome del túnel carpiano</i>	25'93%	40%	p 0'0739 (-0'051, 0'332)
<i>Parestesias</i>	1'85%	20%	-
<i>Polineuropatía axonal</i>	3'57%	4'88%	-
<i>Hipotensión ortostática</i>	1'85%	15%	-
<i>Síncope neuromediado o cardiogénico</i>	3'70%	15%	-
<i>Hipertrofia del VI &gt; o = 12 mm</i>	76'19%	85'71%	p 0'1646 (-0'087, 0'278)
<i>Dilatación biauricular</i>	33'33%	26'47%	p 0'258 (-0'274, 0'137)
<i>FEVI conservada</i>	84'09%	87'09%	-
<i>Bloqueo AV de cualquier grado</i>	14'28%	27'78%	p 0'0622 (-0'0412, 0'311)
<i>Bloqueo haz de Hiss</i>	36'73%	30'56%	p 0'276 (-0'264, 0'14)
<i>Ritmo en el ECG</i>	Sinusal 48'08% FA 51'92%	Sinusal 46'16% FA 53'84%	p 0'4279 (-0'188, 0'226)
<i>Microalbuminuria y/o proteinuria</i>	16'67%	15%	p 0'4137 (-0'165, 0'132)
<i>Troponina T (ng/ml)</i>	123'74	209'82	p 0'2711 (-223'027, 395'18)
<i>Marcapasos</i>	12'24%	13'89%	-

**Tabla 4.2.** Descriptivo y contraste de hipótesis de las variables principales entre subgrupo ATTR-wt versus AC no ATTR-wt.

<b>Variables pronósticas y/o de gravedad</b>	<b>AC definida no ATTR-wt</b>	<b>Subgrupo ATTR-wt</b>	<b>p e IC al 95%</b>
<i>Reingreso por causa cardíaca</i>	1'79%	0%	-

<i>Exitus por causa cardiaca</i>	3'57%	9'76%	-
<i>NT-proBNP (pg/ml)</i>	8361'95	7468'67	p 0'353 (-5606'97, 3820'43)
<i>NT-proBNP (pg/ml) &lt;, &gt; o = 3.000</i>	>/= 3.000 75%	>/= 3.000 48'78%	p < 0'0001 (-0'452, 0'0717)
<i>FG (ml/min)</i>	50'47	57'36	p 0'0541 (-1'546, 15'326)
<i>FG (ml/min) &lt;, &gt; o = 45</i>	< 45 39'29%	< 45 29'27%	p 0'153 (-0'0889, 0'289)

**Tabla 5.2.** Descriptivo y contraste de hipótesis de las variables asociadas al pronóstico y a la gravedad entre subgrupo ATTR-wt versus AC no ATTR-w.



**Figura 8.** Distribución del subgrupo ATTRwt según el “score” pronóstico de Gillmore o NAC.

## DISCUSIÓN

### *APLICABILIDAD DE LA METODOLOGÍA UTILIZADA Y LIMITACIONES*

El envejecimiento progresivo de la población y el diseño y validación de criterios diagnósticos no invasivos que facilitan el estudio de la enfermedad, podrían explicar el aumento de incidencia de amiloidosis cardiaca a nivel mundial. Como cualquier insuficiencia cardiaca, condiciona una importante morbimortalidad y supone un importante consumo de recursos sanitarios. Las peculiaridades en el tratamiento de este tipo de insuficiencia cardiaca y la aparición de tratamientos efectivos que mejoran la calidad de vida y la supervivencia de estos pacientes, obliga a diagnosticarlos

adecuadamente. Por este motivo, el objetivo principal de este trabajo fue caracterizar la amiloidosis cardiaca en su conjunto, centrándonos especialmente en la clínica multisistémica asociada a la misma y que en la mayoría de las ocasiones precede a la manifestación cardiaca de la enfermedad. Mediante este conocimiento podremos seleccionar a la población subsidiaria de cribado de la enfermedad, optimizando el balance riesgo-beneficio y coste-efectividad.

La base de datos de amiloidosis cardiaca del Hospital Clínico “Lozano Blesa” de Zaragoza se creó en el año 2015 con el objetivo de estudiar la amiloidosis hereditaria. Sin embargo, incluye pacientes diagnosticados de amiloidosis hereditaria, de otros tipos de amiloidosis (TTR nativa y sistémica AL) y aquellos en los que se ha descartado la enfermedad, lo que permite un estudio más amplio y de los diferentes subtipos sin necesidad de realizar pruebas diagnósticas adicionales, siendo una línea de investigación eminentemente práctica y útil para los pacientes, y coste-efectiva para la administración.

Como limitaciones de este estudio podríamos destacar la recogida indirecta de los datos a través de la historia clínica electrónica en muchas de las observaciones, de forma que los valores registrados podrían ser imprecisos o condicionar un sesgo interobservador. Por otro lado, la falta de seguimiento de los pacientes hace que algunas de las variables (ej: reingreso, bloqueos de la conducción cardiaca o los biomarcadores pronósticos) no sean lo suficientemente precisas ya que son datos que se modifican en el tiempo y tienden a empeorar conforme avanza el depósito de amiloide.

## *ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS Y COMPARACIÓN CON LA BIBLIOGRAFÍA*

### 1. EDAD Y SEXO

Tanto en nuestra serie de casos como en la bibliografía consultada, es extremadamente raro encontrar sujetos diagnosticados de amiloidosis por debajo de los 60 años (percentil por debajo del 10),<sup>13</sup> por lo que el paciente tipo diagnosticado de amiloidosis cardiaca en nuestro medio hospitalario, de acuerdo con la literatura científica, es mayor de 80 años.

Clásicamente, la enfermedad ha sido diagnosticada con más frecuencia en el sexo masculino.<sup>21</sup> Sin embargo, estudios recientes demuestran que hasta un 20% de los casos se diagnostican en mujeres.<sup>21</sup> Nuestros datos apoyan la preponderancia de la enfermedad en hombres aunque destaca un elevado porcentaje de mujeres con diagnóstico de amiloidosis cardíaca (15'95% mujeres), similar al obtenido en las series más actuales.<sup>21</sup>

Si analizamos los datos teniendo en cuenta el diagnóstico de certeza de ATTRwt, podemos observar que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución por sexo o por edad. Este hecho probablemente esté en relación con que una amplia mayoría de los casos de amiloidosis

cardiaca pendientes de definir sean del subtipo ATTRwt, siendo lógico no encontrar diferencias con este subgrupo.

## 2. SÍNDROME DE TÚNEL DEL CARPO

En relación con las manifestaciones musculoesqueléticas y nerviosas, destaca el síndrome del túnel del carpo, uni o bilateral, como uno de los principales cuadros clínicos que sugieren el diagnóstico de amiloidosis en pacientes con alta sospecha clínica. La prevalencia de este síndrome es muy variable en la literatura (15-60%)<sup>9</sup> aunque la mayoría de series la sitúan en torno a un 33-49%,<sup>21,22</sup> similar a la prevalencia del 31'91% obtenida en nuestra muestra.

La clínica neurológica es mucho más frecuente en la ATTRv o hereditaria,<sup>1</sup> siendo relativamente infrecuente y además muy inespecífica si no se tiene en cuenta el subtipo de amiloidosis, por lo tanto de acuerdo a la literatura y a nuestro estudio, no sería uno de los principales datos de alarma a tener en cuenta para sospechar amiloidosis cardiaca.

## 3. DISFUNCIÓN AUTONÓMICA

En relación a la disfunción autonómica propia de la amiloidosis, tanto la hipotensión ortostática como el síncope son síntomas poco frecuentes en la muestra. Cabe la posibilidad de que la hipotensión ortostática haya sido infradiagnosticada ya que es complicado valorar y catalogar el cuadro. Además, la disfunción autonómica es mucho más frecuente en la ATTRv o hereditaria,<sup>1,21</sup> y en nuestra muestra sólo hay 3 pacientes con diagnóstico de certeza de esta enfermedad englobados en el grupo caso o AC definida.

## 4. ELECTROCARDIOGRAMA

En este estudio no se tuvieron en cuenta algunos datos electrocardiográficos típicos de la amiloidosis cardiaca, como el patrón de pseudoinfarto o la presencia de bajos voltajes, ya que son datos difíciles de recoger a través de observaciones indirectas en muchas ocasiones (informes médicos) y por tanto, para evitar el sesgo interobservador, se han omitido.

La prevalencia de los trastornos de la conducción está aumentada en los pacientes con amiloidosis cardiaca, siendo una indicación frecuente de marcapasos. Si comparamos la prevalencia de bloqueos de rama del haz de Hiss en el grupo caso respecto de la población general, vemos que son más frecuentes en la amiloidosis cardiaca y que las frecuencias obtenidas son 34'11% versus 17% en mayores de 80 años,<sup>23</sup> mientras que para los bloqueos aurículo-ventriculares esta relación está invertida (20% en amiloidosis cardiaca versus 30% en ciertos subgrupos de población general).<sup>24</sup> La

prevalencia esperada de bloqueos aurículo-ventriculares en el seguimiento de los pacientes con amiloidosis es superior a la obtenida en la muestra, aunque no podemos afirmarlo ya que no conocemos este dato al no realizar un seguimiento prospectivo de los pacientes.

La fibrilación auricular es la arritmia más frecuente en la práctica clínica en población general,<sup>24</sup> siendo del mismo modo la más frecuentemente detectada en los enfermos de amiloidosis cardíaca. La prevalencia de fibrilación auricular en la población general mayor de 80 años es del 11'1%,<sup>25</sup> mientras que en nuestra serie ha sido del 49'15%. Esto se debe a que los pacientes incluidos en nuestra muestra están diagnosticados de insuficiencia cardíaca por lo que no formarían parte de la "población general" y por tanto estos datos no son comparables entre sí. La prevalencia de fibrilación auricular en la ATTRwt se sitúa en torno al 43-67%,<sup>21</sup> de forma que la prevalencia obtenida en nuestra serie de casos para dicho subgrupo es similar a la de la bibliografía (53'84%).

## 5. ECOCARDIOGRAMA

En cuanto a las características ecocardiográficas analizadas, destaca la elevada prevalencia de hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo igual o mayor de 12 mm (60'24%), siendo esta prevalencia significativamente superior en los pacientes diagnosticados de amiloidosis cardíaca, lo que se encuentra descrito en la literatura científica.<sup>4,10,11,14,21</sup> Cabe destacar que un artículo recientemente publicado ha demostrado que hasta en un 5% de los casos en los que no existe hipertrofia del ventrículo izquierdo ni del septo existe una amiloidosis cardíaca subyacente. Por lo tanto, en pacientes con una alta sospecha clínica no podemos descartar etiología amiloidea por la ausencia de este criterio ecocardiográfico.<sup>26</sup>

Es importante descartar hipertensión arterial de larga evolución y enfermedad valvular significativa antes de sospechar amiloidosis cardíaca ya que son causas más frecuentes de hipertrofia ventricular que la amiloidosis en la población general.

La amiloidosis cardíaca se ha asociado casi de forma automática con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca con FEVI preservada. Sin embargo, la función sistólica se deteriora a medida que el depósito progresa, existiendo una FEVI deprimida al diagnóstico en más de un 30% de los pacientes.<sup>1</sup> La proporción de pacientes con amiloidosis cardíaca y FEVI deprimida es menor al descrito en la bibliografía consultada (14'67% versus 30%). Este hecho podría deberse a la ausencia de seguimiento de los pacientes en el tiempo, ya que la FEVI se iría deteriorando progresivamente conforme avanza el depósito de amiloide.

## 6. BIOMARCADORES PRONÓSTICOS

En cuanto a los marcadores bioquímicos analizados (microalbuminuria y/o proteinuria, FG, troponina T y NT-proBNP), destaca una prevalencia superior y estadísticamente significativa de microalbuminuria y/o proteinuria en el grupo control. Este dato podría deberse a que la amiloidosis no es una insuficiencia cardíaca convencional y por lo tanto son enfermedades diferentes. La amiloidosis cardíaca es una enfermedad que afecta de forma preferente a este órgano aunque en fases avanzadas podría desencadenar daño renal. Por el mismo motivo, el FG en la mayoría de los pacientes está conservado o levemente deprimido (FG medio de 53'5 ml/min), debiéndose este deterioro fundamentalmente al propio de la edad avanzada del grupo caso y no tanto a la enfermedad en sí. En la mayoría de los pacientes con amiloidosis cardíaca, el deterioro de la función renal es tardío y conlleva un mal pronóstico, tal y como queda reflejado en los diferentes "scores" pronósticos empleados en la actualidad.<sup>1</sup>

## 7. REINGRESO Y MORTALIDAD POR CAUSA CARDIACA

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al analizar los datos de reingreso y mortalidad por causa cardíaca. Este hallazgo podría explicarse por la distribución del "score" pronóstico de Gillmore o NAC en la muestra, siendo el grupo más frecuente el I, que presenta una mediana de supervivencia superior a los 5 años. Al iniciar la recogida de datos en el año 2015, la mayoría de los pacientes no han llegado todavía a los 5 años de seguimiento. Quizás si analizáramos los datos de reingreso y mortalidad en función de cada grupo pronóstico de Gillmore observaríamos diferencias. También es posible que al recoger esta variable de forma indirecta (informes de alta o de urgencias) haya habido un sesgo en la recogida de datos.

### *IMPACTO DE LA INVESTIGACIÓN EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA*

En la muestra seleccionada había 97 casos de amiloidosis cardíaca. De estos 97 casos, 54 casos presentaban gammagrafía ósea positiva sin estudio genético o inmunofijación en suero y orina, lo que supone que más de un 50% de los pacientes no estaban adecuadamente estudiados.

Es importante filiar el subtipo de amiloidosis cardíaca ya que los avances terapéuticos actuales han demostrado beneficio para el enfermo y a corto-medio plazo ampliarán su indicación a otras formas de amiloidosis. Además, la existencia de criterios diagnósticos no invasivos permite diagnosticar la enfermedad de forma sencilla y segura en un alto porcentaje de casos, y por tanto todo hospital terciario debería ofrecer a sus pacientes un diagnóstico óptimo de esta enfermedad tan frecuente e infradiagnosticada. Hay que reforzar y concienciar sobre la importancia del diagnóstico de certeza de

la enfermedad e intentar filiar a todos los pacientes, excepto cuando el riesgo supere al potencial beneficio.

Tras el contraste de hipótesis realizado teniendo en cuenta el subgrupo ATTRwt, no hemos objetivado ningún dato clínico o analítico que pueda sugerir el diagnóstico concreto del subtipo ATTRwt. El grupo de comparación es el formado por los casos de amiloidosis cardiaca pendientes de definir. Como se ha comentado anteriormente, un elevado porcentaje de casos de este grupo probablemente sea ATTRwt, de forma que, por lógica, no deberían existir diferencias entre los dos grupos. Por lo tanto, se refuerza la necesidad de realizar estudio genético a todos los pacientes, inmunofijación en suero y orina para descartar componente monoclonal y en los casos en que los que no sea posible el diagnóstico no invasivo, realizar biopsia para su análisis anatomopatológico.

### *CONSIDERACIONES FINALES*

El objetivo del estudio fue describir e identificar al paciente con riesgo aumentado de padecer una insuficiencia cardiaca por amiloidosis. Según nuestros resultados y de acuerdo con la literatura,<sup>1</sup> se trataría de un varón mayor de 80 años con datos electrocardiográficos y/o ecocardiográficos de hipertrofia del ventrículo izquierdo, en ausencia de hipertensión arterial de larga evolución o valvulopatía significativa, y función renal conservada. La sospecha clínica aumentará si existen antecedentes de síndrome de túnel carpiano uni o bilateral. En estos pacientes se deberá descartar la existencia de componente monoclonal en suero y orina, posteriormente realizar una gammagrafía ósea con radiotrazadores específicos y finalmente un estudio genético si existe captación gammagráfica para filiar adecuadamente el subtipo de amiloidosis. En los casos en los que no sea posible un diagnóstico no invasivo, es necesario considerar la posibilidad de recurrir a la biopsia de miocardio, de grasa subcutánea, mucosa rectal o glándulas salivares; y en todos los casos de ATTR, realizar un estudio genético para descartar formas hereditarias, incluso en zonas no endémicas.

En un futuro, la identificación precoz de los pacientes con amiloidosis cardiaca, sea o no hereditaria, permitirá iniciar el tratamiento específico en los estadios más iniciales, cuando se ha demostrado que es más efectivo. Si detenemos la progresión de la enfermedad evitaremos las consecuencias clínicas de la insuficiencia cardiaca avanzada en los pacientes con amiloidosis, mejorando su calidad de vida y ahorrando recursos económicos y sociosanitarios.

## CONCLUSIONES

- 1) Existen síntomas y signos de sospecha asociados a amiloidosis cardiaca.
- 2) Los síntomas y signos clínicos de sospecha de amiloidosis cardiaca son:
  - Ser un varón mayor de 80 años;
  - Presentar hipertrofia del ventrículo izquierdo mayor o igual de 12 mm;
  - Estar diagnosticado de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada;
  - Tener antecedentes personales de síndrome de túnel del carpo.
- 3) Los datos clínicos de sospecha de amiloidosis cardiaca son comunes a todas las formas de amiloidosis cardiaca.
- 4) No se ha demostrado que el diagnóstico de amiloidosis cardiaca implique un peor pronóstico en términos de reingreso o mortalidad por causa cardiovascular respecto a la insuficiencia cardiaca de otra etiología.
- 5) El análisis de los biomarcadores NT-proBNP y filtrado glomerular permite clasificar a los pacientes a través de diferentes “scores” pronósticos y conocer el pronóstico en términos de supervivencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, 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: 1554-68.
2. Longo DL, Jameson L, Fauci AS, Hauser SL, and Loscalzo J. *Harrison Principios de Medicina Interna*, Vol 1, parte 7. 18ª edición. New York; McGraw Hill: 2012.
3. Gertz MA, Dispenzieri A, and Sher T. Pathophysiology and treatment of cardiac amyloidosis. *Nature Reviews Cardiology*. 2015; 12: 91-102.
4. Vergaro G, Aimo A, Barison A, Genovesi D, Buda G, Passino C, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27: 1806-15.
5. Cuddy SAM, and Falk RH. Amyloidosis as a Systemic Disease in Context. *Can J Cardiol*. 2020; 36: 396-407.
6. Schwartzlow C, and Kazamel M. Hereditary Transthyretin Amyloidosis: Clinical Presentation and Management Updates. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2020; 21: 144-56.
7. Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, and Melita H. Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/underappreciated disease. *Eur J Intern Med*. 2019; 67: 1-13.
8. Ladefoged B, Dybro A, Povlsen JA, Vase H, Clemmensen TS, and Poulsen SH. Diagnostic delay in wild type transthyretin cardiac amyloidosis - A clinical challenge. *Int J Cardiol*. 2020; 304: 138-43.
9. Milandri A, Farioli A, Gagliardi C, Longhi S, Salvi F, Curti S, et al. Carpal tunnel syndrome in cardiac amyloidosis: implications for early diagnosis and prognostic role across the spectrum of aetiologies. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22: 507-15.
10. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2019; 12: 1-11.
11. Van den Berg MP, Mulder BA, Klaassen SHC, Maass AH, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, et al. Heart failure with preserved ejection fraction, atrial fibrillation, and the role of senile amyloidosis. *Eur Heart J*. 2019; 40: 1287-93.

12. Kwok CS, Farzaneh-Far A, and Mamas MA. Red flags in cardiac amyloidosis. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27: 1804-5.
13. García-Pavía P, Tomé-Esteban MT, and Rapezzi C. Amiloidosis. También una enfermedad del corazón [Amyloidosis. Also a heart disease]. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64: 797-808.
14. Palladini G, and Merlini G. Systemic amyloidoses: what an internist should know. *Eur. J. Intern. Med.* 2013; 24: 729-39.
15. Usuku H, Obayashi K, Shono M, Oshima T, et al. Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide as a prognostic marker of cardiac function in senile systemic amyloidosis and in familial amyloidotic polyneuropathy. *Amyloid.* 2013; 20: 251-5.
16. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using <sup>99m</sup>Tc-3, 3-diphosphono-1, 2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 1076-84.
17. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; 31.
18. Informe de posicionamiento terapéutico PT-Tafamidis/V1/20072014. Agencia española del medicamento y productos sanitarios.  
En:<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tafamidis-vynda-qel-GCPT.pdf>
19. Kittleson MM, Maurer MS, Ambardekar AV, Bullock-Palmer RP, Chang PP, Eisen HJ, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020; 142: 7-22.
20. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al; ESC Scientific Document Group. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2129-200.
21. González-López E, López-Sainz A, and Garcia-Pavía P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol.* 2017; 70: 991-1004.

22. Sood RF, Kamenko S, McCreary E, Sather BK, Schmitt M, Peterson SL, et al. Diagnosing Systemic Amyloidosis Presenting as Carpal Tunnel Syndrome: A Risk Nomogram to Guide Biopsy at Time of Carpal Tunnel Release. *J Bone Joint Surg Am.* 2021.
23. Eriksson P, Wilhelmse L, and Rosengren A. Bundle-branch block in middle-aged men: risk of complications and death over 28 years. The Primary Prevention Study in Göteborg, Sweden. *Eur Heart J.* 2005; 26: 2300-6.
24. Vogler J, Breithardt G, and Eckardt L. Bradyarrhythmias and conduction blocks. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012; 65: 656-67.
25. Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al; Investigators of the PREV-ICTUS Study. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. Estudio PREV-ICTUS. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 616-24.
26. Devesa A, Cambor Blasco A, Pello Lázaro AM, Askari E, Lapeña G, Gómez Talavera S, et al. Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with heart failure and no left ventricular hypertrophy. *ESC Heart Fail.* 2021: 1-10.

## ANEXOS

### ANEXO 1: SOLICITUD APROBADA POR LA DIRECCIÓN MÉDICA DEL HCU LOZANO BLESA Y ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD



863

#### SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DENTRO DEL SECTOR ZARAGOZA III

El presente documento es un formulario de solicitud para la realización de un proyecto de investigación, le sugerimos leer cuidadosamente cada uno de los rubros que contiene para garantizar que la información que proporcione sea completa.

<b>Título del Proyecto:</b>  SÍNTOMAS Y SIGNOS DE ALARMA SUGESTIVOS DE AMILOIDOSIS CARDIACA E IMPLICACIONES PRONÓSTICAS.					
<b>Nombre del Responsable:</b> LAURA PÉREZ ABAD			<b>Categoría profesional:</b> MÉDICO INTERNO RESIDENTE DE 1º AÑO		
<b>Dirección:</b> C/Eduardo S. Hernaz, 2 5ªA, 50.008 Zaragoza		<b>Teléfono de contacto:</b> 652166876		<b>E-mail de contacto:</b> lauperezabad@gmail.com	
<b>Tutor del Proyecto:</b> (Nombre del Tutor, Categoría profesional, Centro Sanitario del Sector III, y Servicio en el que trabaja)  MIGUEL ÁNGEL AIBAR. F.E.A MEDICINA INTERNA EN HCU LOZANO BLESA					
<b>Tipo de Proyecto:</b> Trabajo Fin de Máster (TFM)					
<input type="checkbox"/>	Tesis doctoral	<input type="checkbox"/>	Tesina	<input type="checkbox"/>	Proyecto FIS o similar
<input type="checkbox"/>	Comunicación	<input type="checkbox"/>	Trabajo de campo	<input checked="" type="checkbox"/>	Otros
<b>Resumen:</b> (máximo 300 palabras)					
<b>1.- Justificación:</b> La amiloidosis cardiaca es una causa relativamente frecuente de insuficiencia cardiaca en el paciente anciano y presenta un claro infradiagnóstico. Implica un importante consumo de recursos a nivel socioeconómico y hospitalario. Los avances terapéuticos actuales obligan a un diagnóstico precoz de la enfermedad ya que el tratamiento en fases iniciales mejora el pronóstico. Por ello es importante conocer aquellos síntomas y/o signos de alarma sugestivos de amiloidosis que justifiquen iniciar un screening de la patología.					
<b>2.- Objetivos:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Identificar los principales síntomas y signos de alarma de la amiloidosis cardiaca</li><li>- Comparar la prevalencia de los mismos en pacientes con Insuficiencia cardiaca secundaria a amiloidosis versus pacientes con Insuficiencia cardiaca de otra etiología</li><li>- Valorar si estos síntomas y/o signos de alarma implican un peor pronóstico en cuanto a reingresos y/o mortalidad</li></ul>					

**3.- Metodología:**

Estudio observacional de tipo analítico con dos grupos: pacientes con insuficiencia cardiaca secundaria a amiloidosis y pacientes con insuficiencia cardiaca de otra etiología. Inicialmente se realizará un descriptivo con las variables de interés que permita conocer la prevalencia de las mismas y posteriormente se realizará una comparación entre ambos grupos. Posteriormente se analizará si alguna de las variables de interés está estadísticamente asociada a la variable mortalidad (de origen cardiaco) o a la variable reingreso.

**4.- Aspectos Éticos:**

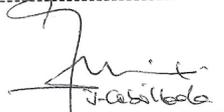
Este TFM forma parte de un trabajo de investigación ya aprobado por el CEICA y por la dirección del Hospital (Grupo de Investigación básica en Medicina Interna). La base de datos que se va a utilizar cuenta con el consentimiento de los pacientes para ser incluidos en el estudio y se encuentra anonimizada. No es necesaria la realización de pruebas invasivas adicionales a las ya realizadas a los pacientes como diagnóstico/seguimiento de la insuficiencia cardiaca.

**5.- Conflicto de intereses:**

No existen.

Anverso del **Anexo I:** PE-03-1\_Z3(X)\_Rev.B\_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

<b>Recursos solicitados:</b>					
<input checked="" type="checkbox"/>	Revisión de historias clínicas	<input checked="" type="checkbox"/>	Uso de bases de datos	<input type="checkbox"/>	Aplicación de encuestas
<input type="checkbox"/>	* Realización de pruebas diagnósticas	<input type="checkbox"/>	* Aplicación de tratamientos	<input type="checkbox"/>	* Otros
<p><i>*Nota: Describir el tipo de pruebas diagnósticas, tratamiento a utilizar o en su caso cualquier otro recurso solicitado.</i></p>					
<b>Duración y cronograma de actividades:</b>					
<p>La base de datos comenzó a construirse en 2015 y los últimos pacientes serán introducidos en Marzo de 2021.</p> <p>La búsqueda bibliográfica, la introducción y los objetivos han sido realizados entre Enero y Febrero de 2021.</p> <p>El estudio estadístico se realizará en Abril y los resultados, discusión y conclusiones serán redactados entre Abril, Mayo y Junio de 2021.</p>					
<b>Análisis de costes: (Especificar los costes derivados de la realización del Proyecto)</b>					
Sin coste adicional para el Hospital.					

Firma del Solicitante:	Firma del Tutor:	Firma del Jefe de Servicio y/o Coordinador del Centro de Salud dónde se desarrolle:
		 J. Caballero
<p style="text-align: center;"><b>Lugar y Fecha</b></p> <p style="text-align: center;">En, ...Zaragoza....., a ...03... de.....Marzo..... de 2021</p>		

Reverso del **Anexo I:** PE-03-1\_Z3(X)\_Rev.B\_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

863

D/ Dña LAURA PÉREZ ABAD, con DNI 25358695E, domiciliado en Zaragoza, dependiente de la Institución Universidad de Zaragoza y Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, con título de proyecto SÍNTOMAS Y SIGNOS DE ALARMA SUGESTIVOS DE AMILOIDOSIS CARDIACA E IMPLICACIONES PRONÓSTICAS, asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Sólo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes.

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

**Primera:** El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

**Segunda:** Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación, obliga a preservar los datos de identificación personal de paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

**Tercera:** En caso de que la información resulte relevada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc.,) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

**Cuarta:** El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

**Quinta:** El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza, a 3 de Marzo de 2021

Firma de la Dirección:

Firma del Solicitante:

LA SUBDIRECTORA MÉDICA  
Fdo.:   
Fdo.: María Victoria Villaverde Royo  
salud  
servicio aragonés  
de salud

Fdo.: 

Anexo II: PE-03-1\_Z3(X)\_Rev.B Acuerdo de Confidencialidad.

## ANEXO 2: DICTAMEN FAVORABLE CEICA



### Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.P. - C.I. PI21/165

21 de abril de 2021

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

#### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 21/04/2021, Acta Nº 08/2021 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

**Título: SÍNTOMAS Y SIGNOS DE ALARMA DE AMILOIDOSIS CARDIACA Y SIGNIFICACIÓN PRONÓSTICA.**

**Alumna: Laura Pérez Abad**

**Directores: Miguel Aibar Arregui y Miguel Ángel Torralba Cabeza**

**Versión protocolo: V.2 Abril/2021**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HINJOS MARIA -  
DNI 03857456B

Firmado digitalmente  
por GONZALEZ HINJOS  
MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2021.04.22  
14:34:25 +02'00'

María González Hincos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS****ESTUDIO DE AMILOIDOSIS GENÉTICA POR TRANSTIRETINA**

Nº PACIENTE			
CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN			
F. NACIMIENTO		SEXO	
F. ESTUDIO			
ANTECEDENTES FAMILIARES		GRADO DEL FAMILIAR	

<b><u>MANIFESTACIONES CARDIACAS</u></b>		
	<b><u>SI</u></b>	<b><u>NO</u></b>
Edema EEII		
Disminución diuresis		
Ortopnea		
Disnea paroxística nocturna		
Ingurgitación yugular		
Cianosis		
Reflujo hepatoyugular		

<b><u>MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS</u></b>		
	<b><u>SI</u></b>	<b><u>NO</u></b>
Parestesias		
Disestesia		
Pérdida de fuerza		
Hipotensión ortostática		
Polineuropatía sensitiva		
Polineuropatía motora		

<b><u>MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES</u></b>		
	<b><u>SI</u></b>	<b><u>NO</u></b>
Deposiciones líquidas		
Estreñimiento		
Náuseas y vómitos		

<b><u>OTRAS MANIFESTACIONES</u></b>		
	<b><u>SI</u></b>	<b><u>NO</u></b>
Anasarca		
Pérdida de peso		
Astenia		

<b>DATOS ANALÍTICOS</b>				
Urea				
Creatinina				
Pro-BNP				
Troponina				
Función renal	FG:		Proteinuria:	
Enzimas hepáticas	AST	ALT	GGT	F. Alc
Hb				
PCR				
VSG				
<b>PROTEÍNA AMILOIDE</b>				
Tipo	AL	AA	TTR	WT
Cuantificación TTR en suero				
<b>ESTUDIO GENÉTICO</b>				
Realizado previamente	SI	NO		
Mutación descrita				

<b>PRUEBAS COMPLEMENTARIAS</b>		
<b>ECG</b>	Hipertrofia	
	Bloqueos	
	Arritmias	
<b>ECOCARDIOGRAMA</b>	FEVI	
	Grosor ventrículo izquierdo	
	Disfunción sistólica/diastólica	
	Patrón granular	
	Engrosamiento del septo interauricular	
	Engrosamiento septo interventricular	
	Otros	
<b>ELECTRONEUROGRAMA</b>		

## ANEXO 4: HOJA INFORMATIVA

### **ESTUDIO DE AMILOIDOSIS GENÉTICA POR TRANSTIRETINA**

A continuación se detallan los aspectos del estudio que son de interés para usted:

Se le propone participar en un estudio, propuesto por el Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza, en el que se realizará un estudio de detección de casos de amiloidosis genética por transtiretina.

La amiloidosis genética es una enfermedad rara pero que puede transmitirse a los hijos por lo que su diagnóstico no sólo es importante para usted sino también para sus familiares.

Si usted acepta participar en este estudio, se le citará una mañana para la realización de las siguientes pruebas:

- o Historia clínica.
- o Exploración física completa.
- o Realización de toma de muestras de sangre para estudio genético, proteómico y bioquímico.

De estas pruebas, la más invasiva, resulta la última de ellas. La toma de muestras consiste en la punción de una de las venas de la flexura del codo, sin ninguna característica especial (como la que se realiza en cualquier análisis de rutina) y recogida de sangre mediante punción capilar en el dedo.

Todas las pruebas son seguras, sin efectos secundarios, y bajo la supervisión facultativa. En su conjunto estas pruebas no implican ningún riesgo para el individuo.

En caso de que el estudio genético sea positivo se le informará debidamente, se organizará su seguimiento dentro del sistema público de salud y se le solicitará autorización para informar a sus familiares de primer grado y ofrecerles la posibilidad de realizarse el estudio de la enfermedad.

En cualquier caso, usted recibirá un informe con sus resultados, y la interpretación de los mismos, al finalizar el estudio.

La participación es totalmente voluntaria y anónima. El tratamiento de datos relacionados con la salud así como datos genéticos están regulados en las siguientes leyes y sus disposiciones de desarrollo: a) La Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. b) La Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales. c) La Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. d) La Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. e) La Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias. f) La Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. g) La Ley 33/2011, de 4 de octubre, General de Salud Pública. h) La Ley 20/2015, de 14 de julio, de ordenación, supervisión y solvencia de las entidades aseguradoras y reaseguradoras. i) El texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los 105 medicamentos y productos sanitarios, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio. j) El texto refundido de la Ley General de derechos de las personas con discapacidad y de su inclusión social, aprobado por Real Decreto Legislativo 1/2013 de 29 de noviembre. Los datos permanecerán en formato papel hasta la finalización del Estudio siendo posteriormente destruidos. Sus datos se documentan antes de su destrucción de manera anónima, mediante un código de identificación, y se identificarán mediante un número, el código y la fecha de

nacimiento en una base de datos informatizada, de modo que la información que se obtenga de los mismos no pueda asociarse a persona identificada o identificable.

Su médico personal será el único que conozca los datos recogidos. Los Cuadernos de Recogida de Datos sólo estarán disponibles a representantes autorizados o autoridades sanitarias apropiadas, y se encontrarán bajo custodia en los archivos del Hospital Clínico Lozano Blesa hasta su transcripción a la base de datos. Una vez se hayan transmitido los datos a la base informatizada y anonimizada serán destruidos. En ningún caso estarán disponibles para terceras personas. Las personas autorizadas para su uso (médico personal, investigador principal) se comprometen a mantener la confidencialidad de sus datos personales.

Si precisa más información no dude en solicitarnosla antes de autorizar su inclusión en este estudio.

## **ANEXO 5: CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **ESTUDIO DE AMILOIDOSIS GENÉTICA POR TRANSTIRETINA**

Yo, \_\_\_\_\_,

con número de D.N.I. \_\_\_\_\_, habiendo sido informado de las pruebas que se realizarán:

- Revisión de su historial
- Historia clínica
- Exploración Física completa.
- Realización de toma de muestras de sangre para estudio genético, proteómico y bioquímico; y su conservación para estudios posteriores.

He leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio, he recibido suficiente información sobre el estudio, y contestadas las dudas que por mí se planteen:

Doy mi consentimiento para que yo mismo/ mi representado

\_\_\_\_\_

entre a formar parte de este estudio. Su participación es voluntaria y anónima, y toda la información obtenida será tratada confidencialmente de conformidad con la Ley 15/1999 de protección de datos personales.

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. De igual modo declaro haber sido informado de las medidas que serán adoptadas en aras a garantizar la confidencialidad y disociación de cuanta información sobre mi mismo/ representado pudiera recogerse durante

el desarrollo del estudio, así como de la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento.

Además en caso de que el estudio sea positivo para la enfermedad, acepto ser preguntado por la posibilidad de realizar el estudio pertinente a mis familiares de primer grado para descartar que la enfermedad esté presente en ellos.

Acepto que los datos personales de mi mismo/representado (nombre, edad, sexo) sean conocidos únicamente por los investigadores y personal autorizado por estos para la realización del estudio, y utilizados según el protocolo del Estudio. Solamente mi médico personal conocerá mis datos personales y adoptará las medidas oportunas para evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

**Acepto y presto libremente mi conformidad para la inclusión en el estudio.**

Firma del Paciente

Firma del Investigador

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**Revoco mi aceptación al estudio y/o a transmitir la información de dicha enfermedad a mis familiares de primer grado.**

Firma del Paciente

Firma del Investigador

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_