

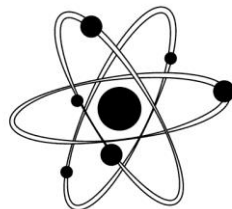


**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**



# **PAPEL DE LA GAMMAGRAFÍA CON $^{99m}\text{Tc}$ -DPD EN EL DIAGNÓSTICO DE LA AMILOIDOSIS CARDÍACA**



**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Alicia López Perandones**

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid

Curso 2019-2020

Tutor: Prof. Dr. Ricardo Ruano Pérez

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

# ÍNDICE

<b>I. Resumen</b> .....	<b>2</b>
<b>II. Introducción</b> .....	<b>3</b>
II.A Generalidades .....	3
II.B Clasificación .....	3
II.C Diagnóstico .....	4
<b>III. Objetivos</b> .....	<b>7</b>
<b>IV. Material y métodos</b> .....	<b>8</b>
IV.A Tipo de estudio y selección de los pacientes .....	8
IV.B Gammagrafía cardíaca con <sup>99m</sup> Tc-DPD .....	8
IV.C Análisis estadístico .....	8
IV.D Consentimiento informado .....	9
<b>V. Resultados</b> .....	<b>9</b>
V.A Motivo de solicitud de la prueba .....	10
V.B Gammagrafía planar, SPECT-TAC, grados y patrones de captación .....	10
V.C Características de los pacientes con gammagrafía cardíaca positiva.....	12
V.D Comparación con la Resonancia cardíaca .....	14
V.E Estudio genético y biopsia intramiocárdica .....	14
V.F Clasificación final de pacientes .....	15
<b>VI. Discusión</b> .....	<b>15</b>
<b>VII. Conclusiones</b> .....	<b>16</b>
<b>VIII. Bibliografía</b> .....	<b>17</b>
<b>IX. Anexos</b> .....	<b>20</b>

## I. RESUMEN

**Introducción:** La amiloidosis cardíaca es una enfermedad de depósito de proteína amiloide en el tejido miocárdico que provoca la disfunción del mismo. El subtipo de amiloidosis por depósito de transtiretina es el más importante a nivel cardíaco. En la actualidad se cree que está infradiagnosticada, debido a la amplia variedad de manifestaciones clínicas que presenta. La gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD nos permite hacer un manejo más precoz de la amiloidosis cardíaca, al ser muy sensible y detectar este subtipo de amiloidosis en concreto.

**Objetivos:** evaluar la capacidad de detectar el tipo de amiloidosis cardíaca por transtiretina; tipo de pacientes que se beneficiarían de la realización de la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD; encontrar una relación entre la clínica de la enfermedad y los hallazgos gammagráficos.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo de los 152 pacientes a los que se realizó una gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD entre enero de 2017 y marzo de 2020. No se requirió consentimiento informado de los pacientes. Se realizó el estudio mediante un análisis estadístico utilizando el programa SPSS 20.0. En el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca se valora el grado de captación del trazador a nivel cardíaco que indica depósito de transtiretina. El nivel de significación considerado fue  $p < 0.05$ .

**Conclusiones:** la amiloidosis cardíaca por depósito de transtiretina es más frecuente en varones, de edad avanzada; la afectación biventricular es más frecuente que la afectación univentricular; la presencia de una  $\text{FE} < 50\%$  se relaciona con la positividad de la prueba; la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD permite discriminar a los pacientes con el subtipo de amiloidosis por depósito de transtiretina; los pacientes con insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares e incluso cardiopatía isquémica en los que se evidencia hipertrofia ventricular, son candidatos a la realización de una gammagrafía cardíaca con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD para descartar una amiloidosis como posible factor etiológico.

**Palabras clave:** amiloidosis cardíaca, transtiretina, miocardiopatía, gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD.

## **II. INTRODUCCIÓN**

### **II.A GENERALIDADES**

La amiloidosis cardíaca es una forma de miocardiopatía restrictiva causada por la acumulación de la proteína amiloide. Hay más de treinta proteínas distintas que pueden dar origen al amiloide, sin embargo, tan solo cinco lo hacen de forma relevante a nivel cardíaco. Éstas proteínas con estructuras terciarias inestables que se pliegan y agregan como fibrillas insolubles amiloides son las que se depositarán y darán lugar a un amplio espectro de enfermedades sistémicas clínicamente diversas.

Las fibras de amiloide, siendo insolubles y resistentes a la proteólisis, se tiñen de forma típica con rojo Congo, produciendo una birrefringencia verde bajo luz polarizada.

### **II.B CLASIFICACIÓN**

Mientras que el lugar de depósito y sus características tanto micro como macroscópicas son compartidas por los distintos tipos de amiloidosis, se las puede clasificar en base a los distintos tipos de proteínas que forman los depósitos, así como por su distribución, historia natural, forma clínica de presentación y el pronóstico.

Hay una parte importante de las diferentes formas de amiloidosis en la que participa la herencia genética. Mutaciones puntuales, deleciones y codones stop pueden ser los responsables de los cambios en la estructura de estas proteínas que son los que favorecen la formación de dichas fibrillas y por consiguiente el depósito de las sustancias amiloides.

La mayor parte de los procesos de amiloidosis cardíaca (más del 95%), se deben al depósito de la proteína transtiretina (TTR) o amiloidosis de cadena ligera (AL). (1) La forma AL es la que de forma tradicional se considera como la más común en países desarrollados. Las cifras de pacientes que son diagnosticados de AL no ha sufrido cambios en los últimos años, mientras que aquellos que son diagnosticados con la forma de amiloidosis por transtiretina sí ha aumentado, considerándose a esta forma de amiloidosis probablemente más prevalente que la AL. (2)

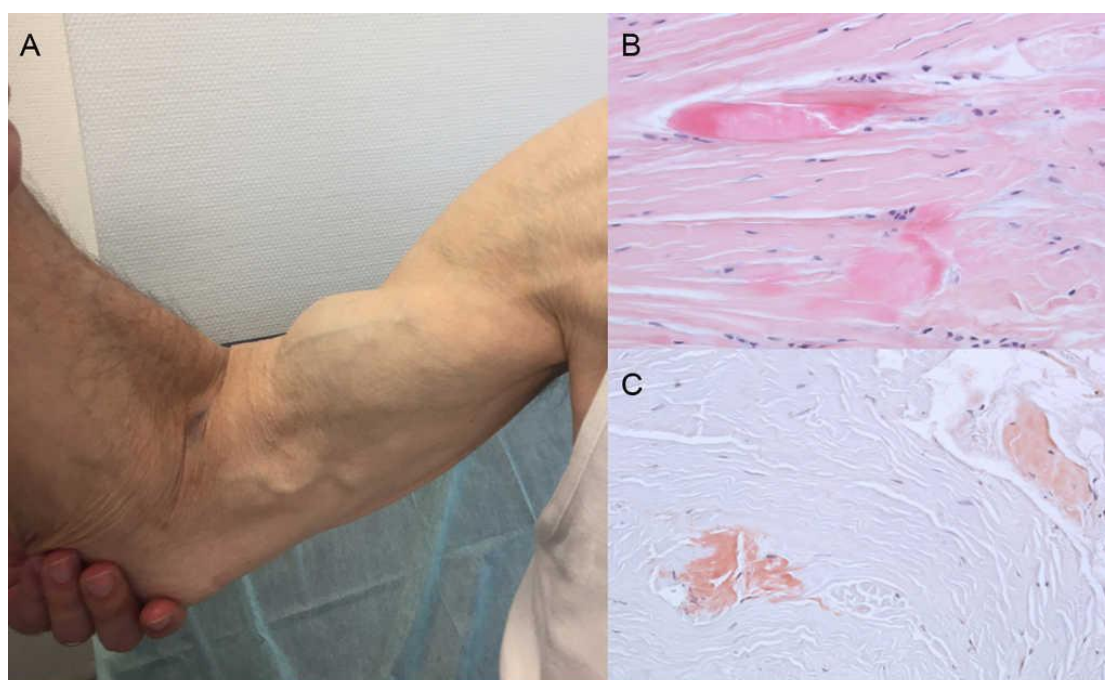
La amiloidosis por transtiretina (ATTR) se subdivide en el tipo salvaje o wild-type (wt), y la forma hereditaria, siendo ésta última el resultado de variantes genéticas del gen TTR. La proteína transtiretina o prealbúmina, es fabricada en el hígado, y en pequeñas cantidades también en la retina y plexos coroideos. En la circulación la encontramos formando un tetrámero estable, que transporta la vitamina A y la tiroxina. La TTR tiene tendencia a disociarse en monómeros y dímeros, que son los que poseen la capacidad de depositarse en los tejidos al ensamblarse.

El compromiso cardíaco de la amiloidosis AL es común, estando presente en un 75% de los casos; en la ATTR wt es la forma predominante de presentación clínica que se observa en todos los casos.

El subtipo ATTR wt o no hereditario, conocida anteriormente como amiloidosis senil, tiene una incidencia mayor a partir de los 60 años. (3) Numerosos estudios sostienen que ésta es una causa de insuficiencia cardíaca infradiagnosticada, con una prevalencia del 13% en la cohorte de aquellos pacientes que manifestaron clínica de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. (4)

## II.C DIAGNÓSTICO

La clínica que manifiesta la amiloidosis varía en función de la afectación orgánica que presenten, la cantidad, el tipo y el lugar en el que se ubiquen los depósitos de proteína (figura 1) . (2) Esta situación es la que hace de esta enfermedad una afección de difícil diagnóstico y conlleva un atraso en el mismo.



Rev Esp Cardiol. 2017;70:991-1004

Figura 1. Signos y síntomas en la ATTR. En la fotografía A observamos la rotura del tendón del bíceps derecho o “signo de Popeye”; foto B y C: tinción con hematoxilina-eosina (B) y con rojo congo (C), de una muestra del ligamento del carpo en la que se nos muestran haces de colágeno denso con presencia de material acelular.

La electrocardiografía, ecocardiografía y las técnicas de imagen por radionúclidos se han usado durante más de cuarenta años en la evaluación y seguimiento de la amiloidosis cardíaca. La resonancia magnética cardiovascular también se ha usado en numerosos estudios clínicos durante décadas, no se empezó a utilizar en el ámbito de la amiloidosis cardíaca hasta los años 90. A pesar de todos los diferentes métodos de análisis por técnicas de imagen, esta enfermedad sigue estando infradiagnosticada o con importantes retrasos en su diagnóstico. (5-7)

Hasta hace poco, la amiloidosis cardíaca por transtiretina se diagnosticaba en pocas ocasiones y necesitaba de la confirmación anatomopatológica. Por todo esto, suponía un desafío en la práctica clínica. Pero últimamente y gracias a los progresos en el terreno del diagnóstico por imagen y debido al creciente abanico de opciones terapéuticas, resulta necesario un reconocimiento preciso en los estadios iniciales de la enfermedad.

A pesar de la utilización generalizada de **biomarcadores séricos** para la evaluación del riesgo de amiloidosis cardíaca, los biomarcadores en sí mismos no son específicos para el diagnóstico de amiloidosis. Esta falta de especificidad se debe principalmente a la alteración de sus valores por la función renal y la existencia de otras cardiomiopatías que también producen anomalías en las cifras de NT-pro BNP y troponina. Por esta razón, las imágenes siguen siendo un componente necesario en el diagnóstico para la amiloidosis cardíaca. Además, las imágenes señalan el deterioro de la función cardíaca causado por la infiltración de la proteína amiloide. Finalmente, las imágenes nos permiten observar directamente la remodelación cardíaca, la estabilización o supresión de TTR. (8)

La **ecocardiografía** es un procedimiento estándar en la evaluación diagnóstica de aquellos pacientes con sospecha de amiloidosis, usándose tanto en la fase inicial de diagnóstico como en el manejo posterior de las personas afectadas por esta enfermedad. Sin embargo, no es suficiente por sí misma para asegurar el diagnóstico de amiloidosis cardíaca.

La **resonancia magnética cardiovascular** aporta ciertas ventajas en el proceso diagnóstico de la amiloidosis cardíaca, sobre todo cuando los hallazgos ecocardiográficos son sugestivos o indeterminados. Proporciona ayuda en la caracterización del tejido cardíaco y de los patrones de infiltración miocárdica. Sobre todo, esta técnica de imagen ofrece valor diagnóstico en el contexto de la diferenciación de la amiloidosis cardíaca de otras miocardiopatías que cursan así mismo con un incremento del grosor de la pared cardíaca, así como en la ilustración de

la afectación precoz en aquellos pacientes en los que se evidencien signos de amiloidosis sistémica.

Las **imágenes con radionúclidos** nos aportan información sobre el tipo de proteína amiloide que nos ayuda en la clasificación funcional y estructural cardíaca efectuada previamente mediante la resonancia magnética y la ecocardiografía. Parece importante reseñar la existencia de un patrón de absorción muy específico por parte de las células del miocardio con depósito de amiloide. Dicho patrón lo observamos en la gammagrafía con derivados del  $^{99m}\text{Tc}$ - derivados de fosfonatos, como son:  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato ( $^{99m}\text{Tc}$ -PYP),  $^{99m}\text{Tc}$ - ácido 3,3-difosfo-1,2-propanodicarboxílico ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD),  $^{99m}\text{Tc}$ -hidroximetilen- difosfonato ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP). (8)

La imagen con radionúclidos sostiene un papel fundamental en el diagnóstico no invasivo de la amiloidosis cardíaca. Evaluaciones sistemáticas sugieren que la captación por parte de los miocardiocitos de  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP,  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD y de  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP es muy sensible aunque no totalmente específica en la enfermedad por depósito de transtiretina o ATTR. (7,9) Si no está presente esta enfermedad, no hay absorción de dichos trazadores. Por este motivo, se puede decir que la gammagrafía cardíaca con estos radiotrazadores nos permite diferenciar entre las numerosas enfermedades que simulan una amiloidosis cardíaca, como pueden ser las ya mencionadas miocardiopatías hipertróficas. (9) Esta técnica es por tanto muy sensible en el reconocimiento precoz de los pacientes con ATTR, incluso en aquellos en los que otras técnicas de diagnóstico empleadas no sugieren afectación cardíaca. (10-12) Además, los trazadores  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD y  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP nos posibilitan la visualización de alteraciones a nivel extra cardíaco.

Según diversos estudios realizados por *Perugini and colleagues* observaron que una captación miocárdica moderada o intensa del radiotrazador  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD tenía sensibilidad del 100% en la evaluación de amiloidosis cardíaca ATTR, siendo además 100% específico en el diagnóstico diferencial entre la AL y aquellos sujetos usados como control. Estudios posteriores han confirmado la alta sensibilidad encontrada en la detección de la ATTR. (13) También observaron una leve captación del radiotrazador en los pacientes que tenían otros tipos de amiloidosis cardíaca, diferentes a la ATTR. (10)

El algoritmo diagnóstico de la amiloidosis cardíaca mediante técnicas no invasivas desarrollado más recientemente, asigna un papel central a las técnicas de gammagrafía cardíaca de las que hemos estado hablando, con los radiotrazadores mencionados ( $^{99m}\text{Tc}$ -PYP,  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP) (figura 2). (2)

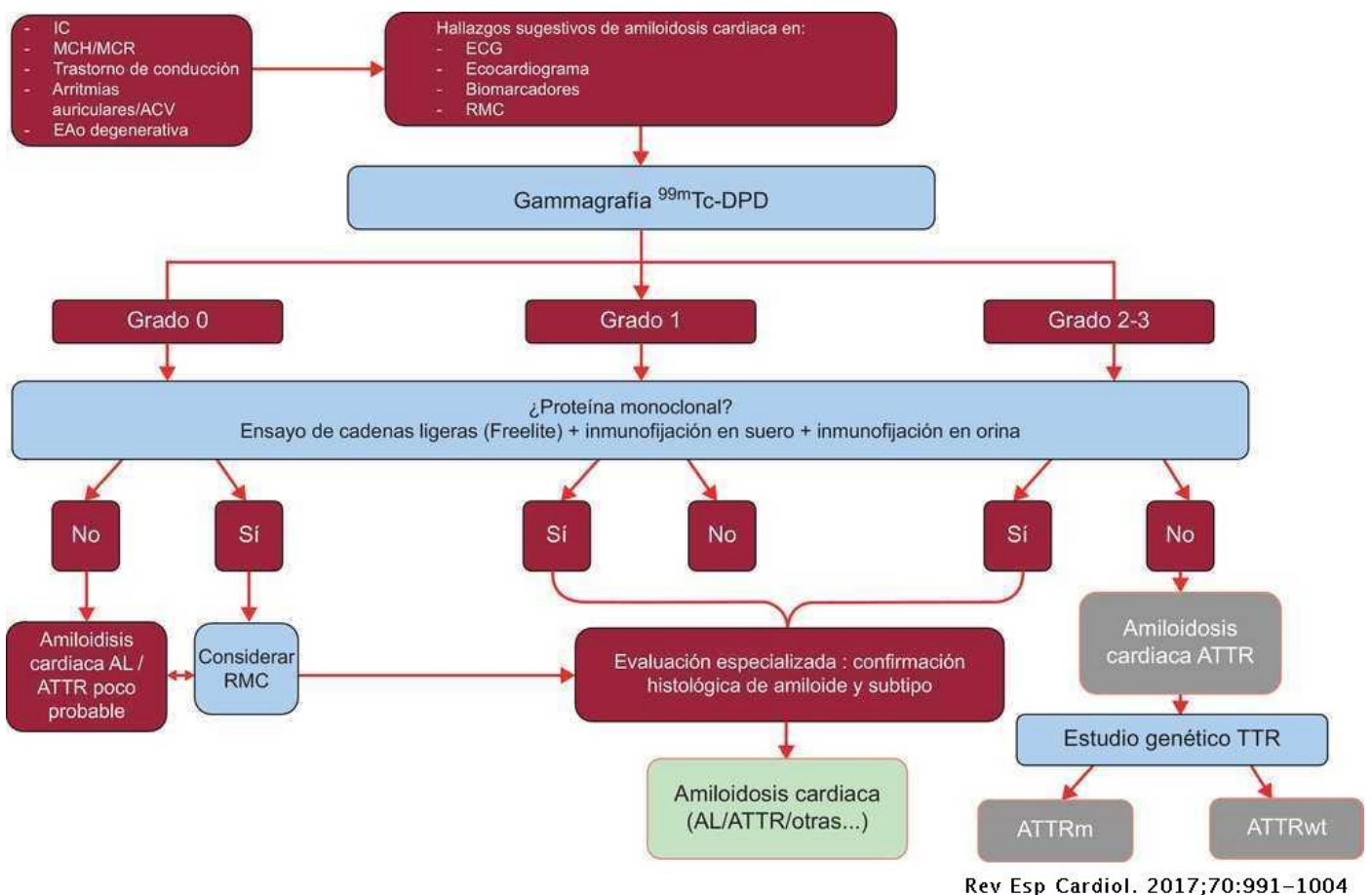


Figura 2. Algoritmo diagnóstico mediante técnicas no invasivas de la amiloidosis cardíaca.

### III. OBJETIVOS

- ✚ Valorar los resultados obtenidos con la gammagrafía cardíaca con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD en el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca. En concreto en la evaluación de la capacidad de discriminar en el subtipo ocasionado por el depósito de transtiretina a nivel cardíaco.
- ✚ Concretar si existe un perfil de pacientes tipo que se beneficiarían de la realización de la exploración con gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD.
- ✚ Correlacionar los hallazgos gammagráficos con la clínica cardíaca (insuficiencia cardíaca, arritmias, cardiopatía isquémica...) o sistémica que presenten los pacientes.



## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **IV.A Tipo de estudio y selección de los pacientes:**

Estudio retrospectivo de todos los pacientes consecutivos a los que se realizó una gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD entre enero de 2017 y marzo de 2020. Se valora el grado de captación del trazador a nivel cardíaco y que va a ser indicativo de la presencia de amiloidosis cardíaca por depósito de transtiretina.

La procedencia de las pacientes corresponde al Hospital Clínico Universitario de Valladolid, al Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid, al Hospital Río Carrión de Palencia y al Hospital General de Segovia.

### **IV.B Gammagrafía cardíaca con $^{99m}\text{Tc}$ -DPD**

La gammagrafía cardíaca con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD consiste en la administración intravenosa de este radiofármaco formado por un difosfonato marcado con tecnecio-99 metastable ( $^{99m}\text{Tc}$ - ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico).

La dosis del radiofármaco se establece en función del peso del paciente, de manera que la dosis estándar en un paciente de 70 kilogramos es de 7.400 Megabequerelios (7.400MBq) que es el equivalente a 20 milicurios (20mCi).

La adquisición de las imágenes se realiza a partir de las 2 horas de la administración intravenosa del radiofármaco siendo una exploración de cuerpo completo desde la cabeza hasta los pies. También se incluyen imágenes centradas en el tórax para una adecuada caracterización de la captación cardíaca en proyecciones anterior, lateral izquierda y oblicua anterior izquierda. En aquellos casos con captación a las imágenes planares se añade un estudio SPECT-TAC que facilita caracterizar el grado y patrón de captación en el miocardio.

Las imágenes son realizadas en una gammacámara de doble cabezal, con el colimador apropiado de bajas energías y alta resolución (LEHR).

### **IV.C Análisis estadístico**

Se empleó el programa SPSS 20.0 para Windows. Se realizó un análisis descriptivo, donde las variables continuas se expresaron como la media con su rango. Las variables categóricas se expresaron como porcentajes. Las variables continuas se compararon utilizando el test de la «t» de Student para muestras no emparejadas. Las diferencias entre porcentajes se compararon con el test de «chi-cuadrado» mediante

tablas de contingencia o mediante pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis). En caso de existir asociación o tendencia a la asociación se utilizan los residuos estandarizados de chi-cuadrado para conocer en qué grupo o grupos se localiza la misma. El nivel de significación considerado fue  $p < 0.05$ .

#### IV.D Consentimiento Informado

Para la realización de la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD no es necesario que el paciente firme ningún consentimiento informado. Esta prueba entra dentro de las pruebas diagnósticas rutinarias de Medicina Nuclear. Para la presente revisión no es preciso por tanto la existencia de un consentimiento informado.

### V. RESULTADOS

Se incluyeron los 152 pacientes remitidos para la realización de una gammagrafía cardíaca con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD. De ellos 95 (62,5%) son varones, y 57 (37,5%) mujeres. La edad media fue de 77,87 años, siendo similar en ambos grupos (78,4 años en varones y 77,0 años en el grupo de mujeres).

**Tabla 1.** Características de los 152 pacientes incluidos en el estudio

<b>Sexo</b>	
Varón	95 (62,5%)
Mujer	57 (37,5%)
<b>Edad media años (rango)</b>	77,87 (51-93)
<b>Motivo derivación</b>	
HVI/MCH	57 (37,5%)
Insuficiencia cardíaca	41 (27,0%)
Estenosis Aórtica	16 (10,5%)
Arritmia cardíaca	14 (9,2%)
Cardiopatía isquémica	11 (7,2%)
Ictus, síncope	7 (4,7%)
Ant.Familiares	4 (2,6%)
Amiloidosis primaria previa	2 (1,3%)
<b>Resultado Gammagrafía</b>	
Positiva	60 (39,5%)
Negativa	92 (60,5%)
<b>Patrón de Captación</b>	
Negativo	92 (60,5%)
Ventrículo Izquierdo	7 (4,6%)
Biventricular	53 (34,9%)

<b>SPECT-TAC cardíaco</b>	94 (61,8%)
<b>Fracción de Eyección</b>	
FE < 50%	54 (35,5%)
FE ≥ 50%	98 (64,5%)
<b>Resonancia Cardíaca</b>	
No realizada	108 (71,1%)
Compatible con amiloidosis	27/44 (38,6%)

### V.A Motivo de solicitud de la prueba

La gammagrafía cardíaca con <sup>99m</sup>Tc-DPD fue solicitada de forma mayoritaria en 57 pacientes (37,5% de la muestra) por la existencia de hipertrofia ventricular en una ecocardiografía o por existir un diagnóstico certero de miocardiopatía hipertrófica. El segundo motivo en frecuencia fue la existencia de insuficiencia cardíaca en 41 casos (27,0%); seguido de la presencia de estenosis aórtica (16 casos, 10,5%), arritmia cardíaca (14 casos, 9,2%), cardiopatía isquémica (11 casos, 7,2%), patología cerebrovascular (7 casos, 4,7%), antecedentes familiares de amiloidosis (4 casos, 2,6%), y amiloidosis primaria ya conocida (2 casos, 1,3%). (Ver tabla 1).

La clínica de los pacientes fue mayoritariamente disnea, arritmias, dolor torácico, y accidentes cerebrovasculares, pudiendo ser todas manifestaciones de una amiloidosis sistémica y cardíaca.

### V.B Gammagrafía Planar, SPECT-TAC, grados y patrones de captación

A todos los pacientes se realizó un estudio de cuerpo completo e imágenes planares centradas en la región cardíaca decidiéndose realizar un **SPECT-TAC** en 94 casos (el 61,8%) para una mejor caracterización de la captación a nivel uni o biventricular.

De forma global la gammagrafía presentó diferentes **grados de captación** en el área cardíaca: grado 0 sin captación en 89 casos (58,6%); grado 1 con captación menor a las costillas en 3 casos (2,0%); grado 2 con captación similar a las costillas en 5 casos (3,3%); y grado 3 con captación superior a las costillas en 55 casos (36,2%).

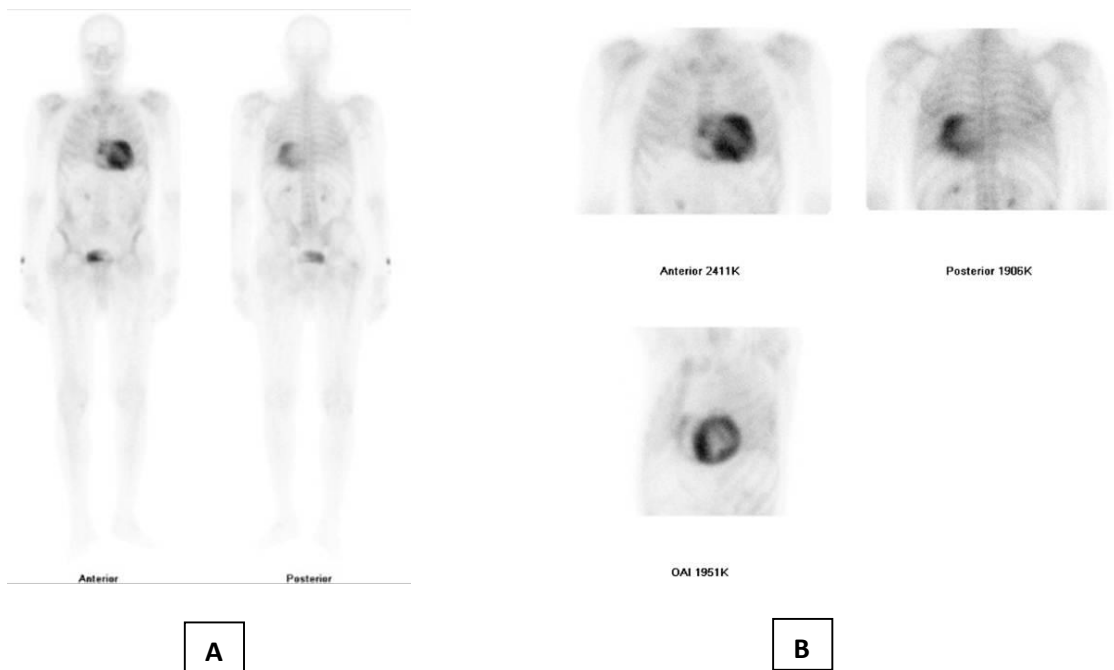
Considerando los grados 0 y 1 como negativos para amiloidosis por depósito de transtiretina, y los grados 2 y 3 como positivos para amiloidosis, en nuestra muestra 92 casos (60,6%) fueron clasificados como negativos y 60 casos (36,2%) como positivos.

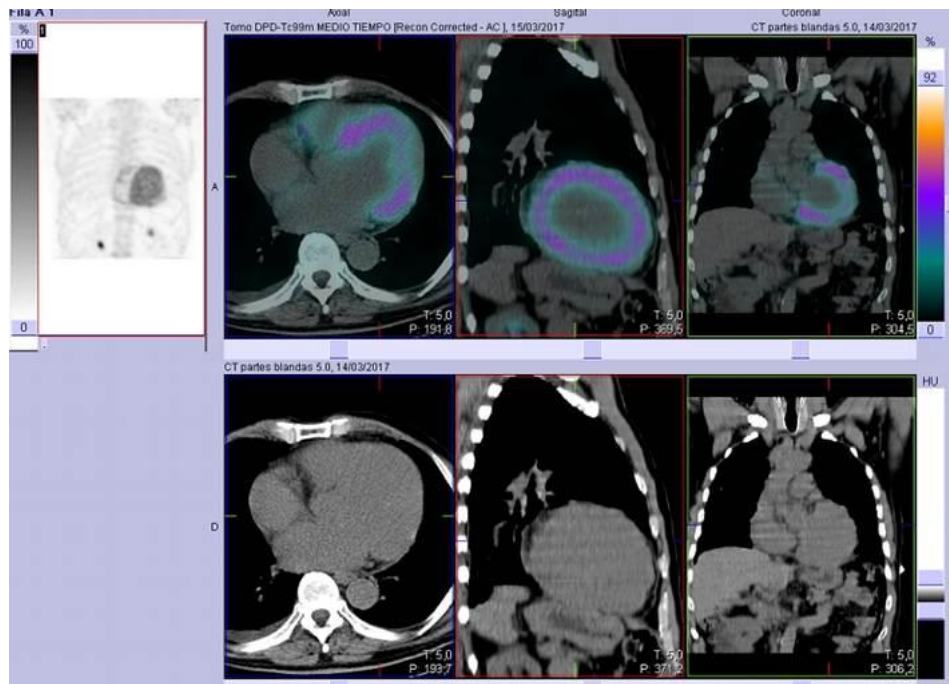
**Tabla 2.** Resultado de la gammagrafía cardíaca

	Total	Grado 0	Grado 1
Gammagrafía Negativa	92 (60,5%)	89 (58,6%)	3 (2,0%)
	Total	Grado 2	Grado 3
Gammagrafía Positiva	60 (39,5%)	5 (3,3%)	55 (36,2%)

En cuanto al **patrón de captación**, se apreció captación en ambos ventrículos cardiacos en 53 casos de los 60 pacientes con gammagrafía positiva (88,3%) y únicamente en el ventrículo izquierdo en 8 casos (11,7%).

**Figura 3.** Grado de captación 3 con patrón de afectación biventricular en varón de 75 años que en el contexto de un ictus cerebral se detecta disfunción cardíaca e hipertrofia ventricular izquierda. Imágenes planares de cuerpo completo en proyección anterior y posterior (A). Imágenes planares en proyecciones anterior, posterior y oblicua anterior izquierda (B). Imágenes SPECT-TAC cardíaco (C)





c

### V.C Características de los pacientes con Gammagrafía Cardíaca Positiva

**Sexo:** De los 60 casos de la muestra con una gammagrafía cardíaca positiva solo 5 fueron de sexo femenino, lo cual supone un 8,8% del total de mujeres remitidas para realizar la gammagrafía. Los 55 casos restantes fueron varones, lo cual supone el 57,9% de todos los varones. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $\chi^2=35,981$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,000$ ).

**Edad:** La edad media de los casos positivos fue de 81,0 años (rango 63-93) frente a los 75,8 años (rango 51-93) de los casos negativos. Estas diferencias sí fueron estadísticamente significativas ( $p=0,000$ ).

Al separar por sexo, en los varones también existieron diferencias significativas en la edad, pero no en el caso de las mujeres del estudio (varones  $p=0,000$ ; mujeres  $p=0,325$ ).

#### Variables clínicas:

- **Insuficiencia cardíaca:** en la muestra global 53/152 (34,9%) casos presentaban insuficiencia cardíaca. De ellos 23 (43,4%) presentaron un estudio gammagráfico positivo y 30 (56,6%) un estudio negativo. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $\chi^2=0,524$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,490$ ).

- **Arritmias:** las alteraciones del ritmo cardíaco estuvieron presentes en 84/152 (55,3%) de los pacientes. La causa más frecuente fue la presencia de fibrilación auricular en 67/152 (44,1%); seguido de bloqueo auriculoventricular en 11/152 (7,2%).

En los pacientes con arritmias la gammagrafía fue positiva en 37 (44%) y negativa en 47 (56,0%). Comparado con los casos con gammagrafía negativa no existieron diferencias significativas ( $\chi^2=1,644$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,243$ ).

- **Portador de marcapasos:** un 17,8% (27/152) de los pacientes eran portadores de marcapasos en el momento del estudio. La presencia de este dispositivo no supuso diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la positividad o no de la gammagrafía ( $\chi^2=1,034$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,386$ ).
- **Cardiopatía isquémica:** un 10,0% (16/152) de los pacientes presentaban cardiopatía isquémica. La presencia de esta condición patológica no supuso diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la positividad o no de la gammagrafía ( $\chi^2=0,506$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,593$ ).
- **Fracción de eyección de ventrículo izquierdo:** un 34,2% (52/152) de los pacientes presentaban un valor de fracción de eyección del ventrículo izquierdo por debajo del 50%.

En el grupo con gammagrafía positiva el 46,7% (28/60) presentaron niveles de FE<50% frente al 26,1% (24/92) en el grupo con gammagrafía negativa. Estas diferencias sí fueron estadísticamente significativas ( $\chi^2=6,834$ ;  $gl=1$ ;  $p=0,014$ ).

**Tabla 3.** Análisis estadístico de las variables en función de la positividad de la gammagrafía cardíaca

	total n=152	Gammagrafía Negativa n=92	Gammagrafía Positiva n=60	nivel significación p
<b>Sexo</b>				<b>p= 0,000</b>
Femenino	57 (37,5%)	52 (91,2%)	5 (8,8%)	
Masculino	95 (62,5%)	40 (42,1%)	55 (57,9%)	
<b>Edad años (media, rango)</b>	77,9 (51-93)	75,8 (51-93)	81,05 (63-93)	<b>p= 0,000</b>
Mujeres	77,0 (51-93)	76,6 (51-93)	81,4 (63-93)	p=0,325
Hombres	78,4 (54-90)	74,7 (54-87)	81,0 (70-90)	<b>p= 0,000</b>
<b>Insuficiencia Cardíaca</b>				
No	99 (65,1%)	62 (67,4%)	37 (61,7%)	p=0,490
Sí	53 (34,9%)	30 (32,6%)	23 (38,3%)	
<b>Arritmias (FA, BAV...)</b>				
No	68 (44,7%)	45 (48,9%)	23 (38,3%)	p=0,243
Si	84 (55,3%)	47 (51,1%)	37 (61,7%)	
<b>Marcapasos</b>	27 (17,8%)	14 (51,9%)	13 (48,1%)	p=0,386
<b>Cardiopatía Isquémica</b>	16 (10,5%)	11 (68,8%)	5 (31,2%)	p=0,593
<b>Fracción de eyección</b>				
> 50%	100 (65,8%)	68 (73,9%)	32 (53,3%)	<b>p=0,014</b>
< 50%	52 (34,2%)	24 (26,1%)	28(46,7%)	

### V.D Comparación con la Resonancia Cardíaca

Se ha llevado a cabo una resonancia cardíaca solamente en 44 de los 152 casos estudiados (28,9%). En base a los resultados de la misma se clasificaron los pacientes como hipertrofia ventricular con patrón infiltrativo tipo amiloidosis en un 61,4% (27 de los 44). Existió coincidencia en los dos estudios en 18 casos que acabaron siendo catalogados como amiloidosis por depósito de transtiretina; y los 9 casos restantes sólo 1 con un estudio genético positivo se catalogó como amiloidosis no ATTR. En los 8 restantes finalmente no se confirmó la existencia de amiloidosis.

### V.E Estudio Genético y Biopsia Intramiocárdica

El estudio genético se ha realizado en un 19,1% de los casos estudiados (29/152); y de ellos sólo en 2 pacientes encontró positividad genética.

Se recurrió a biopsia intramiocárdica en un 9,8% (15/152) siendo positiva para amiloidosis por depósito de transtiretina en 2 y por otro tipo de amiloidosis en 2.

## V.F Clasificación final de los pacientes

Tras las pruebas realizadas, los 152 casos se clasificaron de forma definitiva como amiloidosis por depósito de transtiretina (ATTR) en un 39,5% (los 60 con estudio gammagráfico positivo); como amiloidosis cardíaca no ATTR en 3,3% (5 de 152 casos); y en el restante 57,2% se descartó la amiloidosis cardíaca.

## VI. DISCUSIÓN

En nuestro estudio demostramos que la incidencia de casos de amiloidosis por transtiretina entre aquellos pacientes con enfermedad cardíaca tipo hipertrofia miocárdica, insuficiencia cardíaca, arritmias, etc, es elevada, siendo ésta de 39,5%.

Comparamos estos resultados con otros de un estudio realizado sobre una cohorte formada por 40 pacientes con ATTR con afectación cardíaca y 23 sin cardiomiopatía detectada. Los resultados de dicho estudio concluyen que la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD puede identificar la infiltración de amiloide a nivel cardíaco a través de la afectación morfológica y funcional, incluso antes de la aparición de anomalías ecocardiográficas. (14)

En otro estudio realizado por el Departamento de Neurociencia, del Hospital Universitario G.Martino, en Messina, observaron cómo la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD mostraba la extensión del depósito del amiloide cardíaco y se correlacionaba bien con los parámetros morfológicos ecocardiográficos. (15)

Los individuos que presentaban una FE>50% representaban el 65,8% del total, teniendo estos un porcentaje mayor de resultados negativos en la prueba respecto a aquellos individuos con una FE<50%. El porcentaje de resultados positivos fue superior entre aquellos pacientes que tenían una FE>50 siendo éstos estadísticamente significativos.

Este hallazgo concuerda con los resultados de otro estudio en el que se pretendía determinar la prevalencia de la ATTR wt entre los pacientes de edad avanzada ingresados por insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP), a los que se realizó la prueba con gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD, concluyendo que la ATTR wt se trataba de una enfermedad infradiagnosticada que representaba un número significativo de casos de ICFEP (13%). (16)



Centrándonos en el objetivo de identificar a los pacientes tipo que serían beneficiarios de esta exploración con gammagrafía con DPD, podemos comparar nuestros resultados con los obtenidos en un ensayo clínico realizado en el Hospital Universitario Nacional de Seoul. Éste reúne datos de un total de 9580 pacientes en el transcurso de tres años, de junio de 2014 a marzo de 2017. El objetivo del estudio pretendía averiguar la prevalencia de la amiloidosis cardíaca por depósito de TTR. En dicho estudio se incluyeron pacientes a los que se realizaba una prueba de gammagrafía con DPD por motivos de causa no cardíaca. Concluyen que de ese total de pacientes tan solo el resultado fue positivo en un 0,06%. Sin embargo, sí resulta interesante averiguar que de ese total de positivos en su muestra, las edades estaban comprendidas entre los 70, 80 y 90 años, siendo el 10% de los positivos de edad superior a 90 años. Por ello, confirman que la creencia actual de que el depósito de amiloide TTR wt es un proceso relacionado con la edad. (17) Esto coincide con los resultados obtenidos en nuestro estudio, según el cual la positividad de la prueba se relaciona con la edad avanzada de los individuos (70-90).

Debemos tener en cuenta que en nuestro estudio solo se incluyeron pacientes seleccionados que habían sido derivados por alteraciones a nivel cardíaco, o con antecedentes de amiloidosis cardíaca en la familia. Esto hace que nuestro estudio tenga mayor validez interna, demostrando que resulta mayor la incidencia de la ATTR entre aquellos pacientes con enfermedad de origen cardíaco.

## **VII. CONCLUSIONES**

La amiloidosis cardíaca por depósito de transtiretina es más frecuente en varones que en mujeres, siendo el porcentaje de mujeres que dieron positivo en la prueba de tan solo un 8,8% del total de mujeres incluidas en el estudio. Se da con mayor frecuencia en pacientes con edad superior a los 80 años.

La afectación biventricular resultó mayor respecto a la afectación univentricular izquierda, siendo la primera de un 88,3% del total de individuos con gammagrafía positiva.

En el grupo estudiado de pacientes derivados para realizar una gammagrafía cardíaca la presencia de una fracción de eyección mayor del 50% se relaciona con la negatividad de la prueba, sin ser despreciable el número de positivos cuya FE fue mayor del 50%. En cambio, los pacientes con una FE<50%, tuvieron un mayor porcentaje de resultados positivos que negativos. Por ello, concluimos que la FE<50% se relaciona con la positividad de la prueba.

La gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD permite de una forma sencilla discriminar a los pacientes con amiloidosis cardíaca por depósito de transtiretina.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, arritmias ventriculares e incluso cardiopatía isquémica en los que se evidencia hipertrofia ventricular, la valoración con una gammagrafía cardíaca con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD debe hacerse para descartar una amiloidosis como factor etiológico.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Falk RH, Alexander KM, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(12):1323-41.
2. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol*. 1 de noviembre de 2017;70(11):991-1004.
3. Ruberg FL, Berk JL. T. Transthyretin (TTR) Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2012;126(10):1286-300.
4. M. Povar Echevarría, P.E Auquilla Clavijo, J.A Escobedo Palau, P. Navarro Beltrán, J. Povar Marco. Diagnóstico no invasivo de amiloidosis cardíaca por transtiretina. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2018; 41(2): 263-67.
5. Child JS, Levisman JA, Abbasi AS, MacAlpin RN. Echocardiographic manifestations of infiltrative cardiomyopathy. A report of seven cases due to amyloid. *Chest*. 1976;70(6):726-31.
6. Braun SD, Lisbona R, Novales-Díaz JA, Sniderman A. Myocardial uptake of  $^{99m}\text{Tc}$ -phosphate tracer in amyloidosis. *Clin Nucl Med*. 1979;4(6):244-5.
7. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24):2404-12.
8. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk RH, Ferrari VA, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(6):2065–123.

9. Hutt DF, Fontana M, Burniston M, Quigley AM, Petrie A, Ross JC, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of <sup>99m</sup>TcDPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(12):1344-50.
10. Hutt DF, Quigley AM, Page J, Hall ML, Burniston M, Gopaul D, et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(11):1289-98.
11. Haq M, Pawar S, Berk JL, Miller EJ, Ruberg FL. Can (99m)Tcpyrophosphate aid in early detection of cardiac involvement in asymptomatic variant TTR amyloidosis? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(6):713-4.
12. Glaudemans AW, van Rheenen RW, van den Berg MP, Noordzij W, Koole M, Blokzijl H, et al. Bone scintigraphy with (99m)technetium-hydroxymethylene diphosphonate allows early diagnosis of cardiac involvement in patients with transthyretin derived systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2014;21(1):35-44.
13. Falk RH, Lee VW, Rubinow A, Hood WB Jr, Cohen AS. Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am Heart J*. 1983; 51(5):826-30.
14. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(6):659-70.
15. Di Bella G, Minutoli F, Piaggi P, Casale M, Mazzeo A, Zito C, et al. Quantitative Comparison Between Amyloid Deposition Detected by <sup>99m</sup>Tc-Diphosphonate Imaging and Myocardial Deformation Evaluated by Strain Echocardiography in Transthyretin-Related Cardiac Amyloidosis. *Circ J*. 2016;80(9):1998-2003.
16. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2585-94.
17. Kim HM, Sohn DW, Paeng JC. Prevalence of Positive <sup>99m</sup>Tc-DPD Scintigraphy as an Indicator of the Prevalence of Wild-type Transthyretin Amyloidosis in the Elderly. *Int Heart J*. 2019;60(3):643-47.

## IX. ANEXO I. DOCUMENTO DEL COMITÉ DE ÉTICA



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid  
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11  
gerente.hcuv@saludcastillayleon.es

### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 23 de abril de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 23 de abril de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

I 20-1764 TFG	PAPEL DE LA GAMMAGRAFÍA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA	I.P.: FRANCISCO LOPEZ-LARA, RICADO RUANO EQUIPO: ALICIA LÓPEZ PERANDONES MEDICINA NUCLEAR
------------------	--	---

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.

CEIm Área de Salud Valladolid Este Hospital  
Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología, Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid, c/ Ramón y Cajal  
7,47005 Valladolid alvarez@med.uva.es,  
jalvarezgo@saludcastillayleon.es tel.: 983  
423077