



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO MEDICINA.CURSO 2019-2020

PAPEL DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA EN LA
ESTIMACIÓN DE LA INCIDENCIA DE
AMILOIDOSIS CARDÍACA

AUTORA: Ruth Pérez Fernández

Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

*TUTOR: Prof. Dr. Ricardo Ruano Pérez
Servicio de Medicina Nuclear. HCUV.*



FACULTAD
DE MEDICINA

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	pág. 2
2. INTRODUCCIÓN.....	pág. 3
3. OBJETIVOS	pág. 7
4. MATERIAL Y MÉTODO	pág. 7
5. RESULTADOS	pág. 10
6. DISCUSIÓN.....	pág. 15
7. CONCLUSIONES.....	pág. 18
8. BIBLIOGRAFÍA.....	pág. 19
9. ANEXO I.....	pág. 21
ANEXO II.....	pág. 22
ANEXO III	pág. 24
ANEXO IV.....	pág.25

RESUMEN

Introducción y Objetivos: La amiloidosis cardíaca (AC) es una enfermedad causada por el depósito de proteína amiloide en el miocardio pudiendo ocasionar insuficiencia cardíaca y un fallo cardíaco. Esta patología está infradiagnosticada sobre todo por la inespecificidad de los síntomas y por el desconocimiento de su prevalencia en la población. El primer objetivo de nuestro trabajo es intentar estimar la incidencia de AC causada por transtiretina (ATTR-AC), mediante la valoración de las gammagrafías óseas de cuerpo entero realizadas a pacientes de las Áreas de Salud de Valladolid. Como segundo objetivo planteamos correlacionar esos hallazgos gammagráficos con la clínica cardíaca que presentan los pacientes.

Metodología: Es un estudio retrospectivo de 5.101 pacientes adultos a los que se les realizó una gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -difosfonato (HDP-HMDP), entre enero de 2017 y diciembre 2019. Para valorar la incidencia empleamos los datos de población de la provincia de Valladolid de cada uno de los 3 años.

Resultados: Existió captación cardíaca en 41 pacientes (0,8%) con diferencias significativas en cuanto al sexo (1,21% de los varones frente al 0,37% de las mujeres; $p=0,001$). También la edad fue relevante, siendo la edad media de 82 años en los que presentaban captación vs 67 años de los no captantes ($p=0,000$). Debido a las diferencias entre los años sólo se ha podido estimar la incidencia en el grupo de edad de 70 a 79 años donde la incidencia sería de un 0,55% (aproximadamente 130 casos). Al correlacionar la captación cardíaca con la clínica, un 46,3% de los pacientes positivos presentaron arritmias y un 9,8% insuficiencia cardíaca, ambas situaciones atribuibles al depósito de amiloide en el tejido cardíaco.

Conclusiones: La incidencia de amiloidosis cardíaca en la población varía según la edad y el sexo, sin embargo, en base a la gammagrafía ósea no podemos estimar el número de casos que existen en la provincia de Valladolid. Sería necesario realizar un estudio poblacional con un diseño distinto para realmente conocer este dato.

Únicamente en el grupo de varones con edad comprendida entre 70 y 79 años hemos podido estimar que la incidencia es de 5,5 casos por cada 1.000 personas en esta franja de edad.

El hallazgo en la gammagrafía ósea de captación en el área cardíaca siempre debe notificarse en el informe de la prueba dada la alta incidencia de patología cardíaca, principalmente alteraciones eléctricas arritmogénicas que asocia.

PALABRAS CLAVE amiloidosis cardíaca, transtiretina, ATTR, gammagrafía ósea

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una familia de enfermedades relacionadas con el depósito de fibras, compuestas por subunidades de alto peso molecular de proteínas circulantes que componen el plasma. Dependiendo del subtipo, las fibras, se depositan en diferentes órganos, tales como: corazón, riñones, hígado, nervios periféricos... que causan la disfunción del órgano y están asociadas a un aumento de la mortalidad y morbilidad. (1)

Existen dos subtipos de la enfermedad en función del tipo de proteína causante:

AL: la proteína precursora es la inmunoglobulina amiloide de cadena ligera (producida por las células plasmáticas de la médula ósea). Tiene una prevalencia de unos 8 a 12 casos por millón de personas año, siendo considerada una enfermedad rara y una incidencia de 1/100000/ año en Estados Unidos. Esta enfermedad es más frecuente a mayor edad y en varones, estando asociada a la gammapatía monoclonal y al mieloma múltiple en un 90% de los casos. La afectación cardíaca se ve en el 60-80% de los casos al diagnóstico. (2) (3)

ATTR: La proteína mal plegada es la transtiretina (TTR), encargada del transporte sérico de la hormona tiroidea y el retinol, la cual es sintetizada en el hígado. (4)

Este trabajo se va a centrar en el diagnóstico de la amiloidosis causada por transtiretina por lo que vamos a profundizar un poco más en ello. Existen dos tipos de amiloidosis causadas por transtiretina: el subtipo hereditario y el subtipo *wild type* o fenotipo salvaje.

ATTR subtipo hereditario (ATTR(v)): Existen >120 mutaciones que provocan la enfermedad que se transmiten de forma autosómica dominante con una penetrancia variable. La mutación más frecuente en todo el mundo, que produce el subtipo hereditario ATTR, es la variante *Val30Met* en la que se sustituye un solo aminoácido. Es endémica en Portugal, Suecia, Japón y Mallorca. Esta mutación, es la causa de polineuropatía amiloide familiar (FAP). (2) El resultado de esta mutación se traduce en la disociación del tetrámero TTR normal en monómeros que, producen una mala conformación de las fibras en moléculas patológicas (fibras amiloidogénicas). El fenotipo clínico depende de la mutación subyacente, aunque, la miocardiopatía, la polineuropatía periférica junto con la hipotensión ortostática y la desautonomización gastrointestinal coinciden en todos los afectados. La mutación *Val30Met*, aparece en 2 millones de estadounidenses que, presentan el riesgo de desarrollar la enfermedad. Estas formas de amiloidosis son causas importantes de insuficiencia cardíaca, aunque, se encuentran infradiagnosticadas. (4) (5)

Existe otro polimorfismo muy frecuente asociado a esta enfermedad, la mutación *Val122Ile* que presentan aproximadamente el 4% de los Afroamericanos y el 4% de los Afrocaribeños. En esta población, la presencia de un engrosamiento del ventrículo derecho, una ausencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo en ECG y una clínica de fallo cardíaco derecho, junto con el diagnóstico del Síndrome de túnel carpiano (STC), son sugestivos de ATTR(*v*). Esta patología tiene una supervivencia de aproximadamente 3-5 años del diagnóstico. (6) (7) (8)

ATTR subtipo *wild type* (ATTR(*wt*)) presenta una secuencia del gen de la transtiretina normal y no se caracteriza por mutaciones específicas. Se sabe que, a medida que pasan los años, las estructuras fisiológicas facilitan la expresión de fibras amiloidogénicas debido a la disociación en monómeros, por lo que la prevalencia aumenta con la edad y los afectados suelen ser mayores de 60 años. Según algunos estudios de autopsias, se ha demostrado la existencia de depósitos de amiloide ATTR miocárdico en el 25 % de los pacientes mayores de 80 años.

Aunque se trata de una enfermedad sistémica, el corazón es el órgano más afectado clínicamente. Además, se asocia al STC y otras enfermedades musculoesqueléticas como la estenosis de canal, que puede preceder a los síntomas cardíacos 10-15 años. El daño miocárdico tiene como consecuencia la disnea y el edema periférico (debido al fallo agudo cardíaco diastólico) y fibrilación auricular, que agravan el cuadro. Los síntomas neurológicos son más frecuentes en la ATTR(*v*). También puede estar presente la discrasia de células sanguíneas en más del 25% de los pacientes; lo que aumenta significativamente las probabilidades de padecer una AL con el paso de los años. La supervivencia en este caso es de 6 años y medio. (9)

La afectación cardíaca causada por ATTR (*wt*) aparece con una prevalencia del 13% entre pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada y en el 16% de pacientes con estenosis de la válvula aórtica sometidos a reemplazo valvular transcatóter. Siempre ha sido considerada como una afectación de hombres, sin embargo, se ha demostrado, que las mujeres representan el 20% de pacientes con ATTR (*wt*). (10) (11) (12)

Las manifestaciones clínicas de la amiloidosis cardíaca están determinadas por la clase de proteína precursora, la distribución tisular y la cantidad de amiloide, que provoca en todos los casos una forma de cardiomiopatía restrictiva. La infiltración cardíaca inicialmente se presenta como fibrilación auricular y problemas de conducción, aunque, debido a la alta prevalencia de esta enfermedad en la población por otras causas, el diagnóstico de amiloidosis cardíaca queda oculto. (2)

Las sospechas de amiloidosis se hacen más intensas con los hallazgos de hipertrofia ventricular por ecocardiografía y presencia de bajo voltaje en electrocardiograma y anomalías de la conducción, además de la clínica más característica como los síncope y las arritmias. Es importante valorar la discordancia entre los hallazgos encontrados en el ECG, que presenta un QRS de bajo voltaje o un patrón de pseudoinfarto en la cara precordial, y la ecografía transtorácica en la que se muestran unas paredes ventriculares engrosadas, además de una dilatación de las válvulas y un ventrículo izquierdo reducido de tamaño. Lo primero que aparece es una disfunción diastólica, mientras que la función sistólica se mantiene hasta los últimos estadios, que es cuando empeora. Para diferenciar la amiloidosis de otras miocardiopatías restrictivas, hay que valorar el engrosamiento de las válvulas, así como del septo interauricular y de las paredes del ventrículo derecho. (1) (13)

El diagnóstico de la amiloidosis cardíaca entraña un reto debido a un gran número de factores, así como: el solapamiento clínico con otro tipo de patologías que tienen como consecuencia el engrosamiento del miocardio, tales como hipertensión, estenosis aórtica, fallo renal crónico... la singularidad de la enfermedad, falta de familiarización con el algoritmo diagnóstico y la falta de un tratamiento definitivo. (5)

Las técnicas más importantes de las que disponemos hoy en día son:

Diagnóstico ecocardiográfico

La ecocardiografía (ECO) supone una buena prueba no invasiva para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca debido a la capacidad para evaluar la función cardíaca y las anomalías en la estructura del órgano. El hallazgo morfológico más característico es el aumento de grosor de la pared del ventrículo izquierdo (VI) (>1,2 cm), causado por la infiltración de material amiloide, cuando no existen otras causas. Es habitual la disfunción diastólica precoz. Otros hallazgos ecocardiográficos incluyen el tamaño de la cavidad del VI que suele ser normal o estar disminuido, el agrandamiento y disfunción de las aurículas; pudiéndose encontrar trombos en la aurícula izquierda, válvulas engrosadas, engrosamiento del tabique interauricular, derrame pericárdico y un patrón de llenado Doppler transmitral restrictivo. Es importante también, valorar la apariencia del miocardio siendo muy característico un granulado "*Sparkling*". (14) (15)

Diagnóstico con biopsia (indicaciones y algoritmo)

El *Gold Standar* para el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca es la biopsia de endomiocardio (EMB), con una indicación IIa según las guías de la *American College of Cardiology*. Se realiza con tinción de rojo Congo que demuestra la birrefringencia verde, hallazgo patognomónico. Esta técnica invasiva, tiene una alta especificidad para la cubierta

cardíaca pero el riesgo de complicaciones graves (arritmia, perforación, neumotórax, taponamiento...) es importante. Los inconvenientes que presenta esta prueba son: El riesgo de complicaciones, requerimiento de un médico especialista, incapacidad de cuantificar el material amiloide de todo el corazón, no aporta datos suficientes sobre la extensión de material amiloide, el progreso de la patología o la diferencia entre los diferentes tipos de amiloidosis cardíaca, la incapacidad para evaluar la carga de la enfermedad sistémica y no valora la respuesta a terapia. Además de estos inconvenientes, no está indicado realizar biopsias cardíacas en pacientes ancianos con comorbilidad. Las biopsias de grasa abdominal, mucosa gingival o mucosa rectal tienen una especificidad menor para la amiloidosis sistémica tanto la AL como la ATTR. (16) (17)

Diagnóstico con Resonancia magnética (RMN)

La RMN resulta útil para la evaluación en alta resolución de aspectos morfológicos y funcionales cardíacos, además de proporcionar una clasificación tisular. Es una prueba valiosa en caso de que la ventana acústica ecocardiográfica no sea adecuada. Provee una caracterización del tejido miocárdico infiltrado basado en patrones de realce de contraste y es útil en la valoración de los volúmenes de las cámaras cardíacas. Sin embargo, la RMN con realce tardío con gadolinio está contraindicado en pacientes con fallo renal (muy frecuente en afectados por amiloidosis). Las indicaciones son: Pacientes que presentan un engrosamiento de las paredes ventriculares diagnosticadas por ecografía y pacientes con evidencia de amiloidosis sistémica. (18)

Papel de la Gammagrafía Ósea en el diagnóstico de la AC

La amiloidosis cardíaca es una causa infradiagnosticada de fallo cardíaco. Mientras que la ECO y la RMN pueden detectar y diagnosticar la AC, no son capaces de diferenciar entre AL y ATTR.

Hoy en día, la prueba más específica para la detección, clasificación y valoración pronóstica y terapéutica y que permite a los afectados participar en programas de consejo genético es la gammagrafía ósea con bifosfonatos.

El papel incidental de los bifosfonatos en la revelación de la carga amiloide cardíaca en las exploraciones óseas de cuerpo completo fue demostrado hace más de 30 años. Las imágenes nucleares con trazadores óseos como 99mTc-DPD (ácido tecnecio-99m-3,3-difosfeno-1,2-propanodicarboxílico), 99mTc-PYP (pirofosfato de tecnecio-99m) o 99mTc-HDP alcanzan una alta especificidad, debido a su unión con el componente cálcico de las lesiones amiloidogénicas presentes en ATTR.

La Gammagrafía cardíaca utiliza radiotrazadores óseos con imágenes planares y estudios SPECT (tomografía computarizada de emisión de fotón) que, además, es capaz de diferenciar entre ATTR y AL. La estandarización de las técnicas de diagnóstico nuclear muestra resultados prometedores en el diagnóstico temprano y específico de la amiloidosis cardíaca. (5) (13) (19)

En este trabajo pretendemos aprovechar la capacidad de la gammagrafía ósea para detectar AC y estimar la posible incidencia de esta patología en la provincia de Valladolid.

OBJETIVOS

Estimar mediante la gammagrafía ósea convencional la incidencia de amiloidosis cardíaca en la población general de las Áreas de Salud de Valladolid.

Correlacionar los hallazgos gammagráficos con la clínica cardíaca (insuficiencia cardíaca, arritmias, cardiopatía isquémica...) o sistémica que presenten los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo de todos los pacientes consecutivos a los que se realizó una gammagrafía ósea de cuerpo completo entre enero de 2017 y diciembre de 2019. Se valorará el grado de captación 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 y al Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid de manera que se intentará estimar la incidencia de esta patología en la población de Valladolid.

Criterios de inclusión: Pacientes menores de 18 años. Estudios que no incluyan el área cardíaca. Pacientes procedentes de otras Áreas de Salud (Palencia y Segovia).

Gammagrafía ósea con ^{99m}Tc -difosfonato (HDP-HMDP)

La gammagrafía ósea consiste en la administración intravenosa de un radiofármaco formado por un difosfonato marcado con tecnecio-99 metastable. En concreto se utilizaron el HDP o el HMDP marcado con ^{99m}Tc .

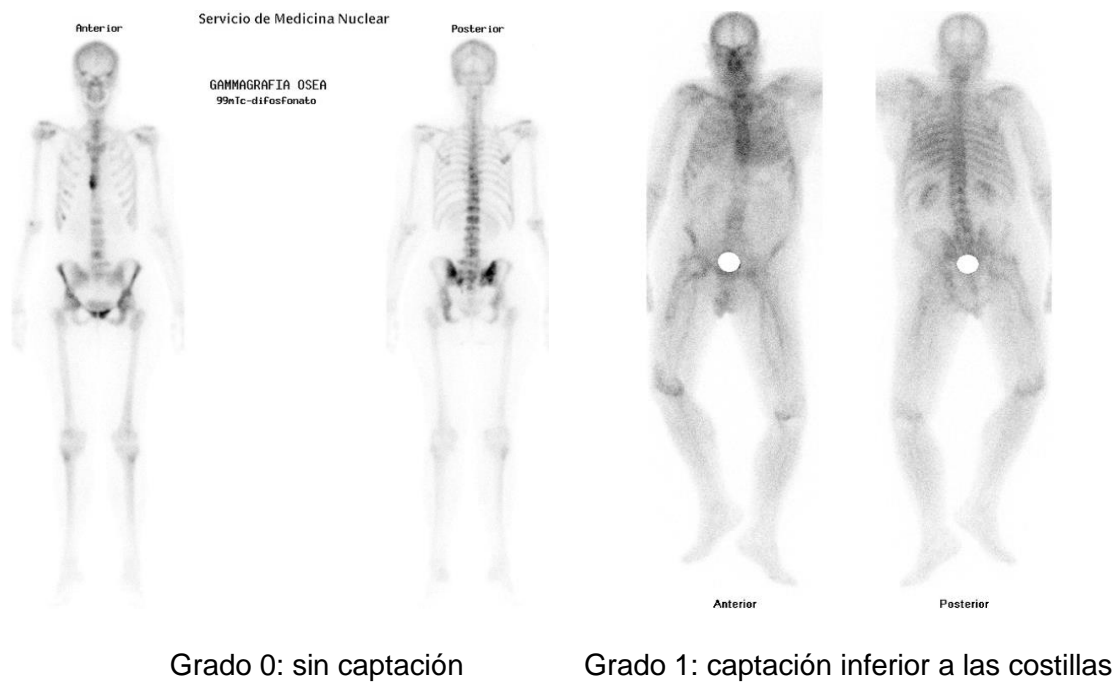
La dosis del radiofármaco se establece en función del peso del paciente, de manera que la dosis estándar en un paciente de 70 kilogramos es de 7400 Megabequerelios (7400MBq) que es el equivalente a 20 milicurios (20mCi).

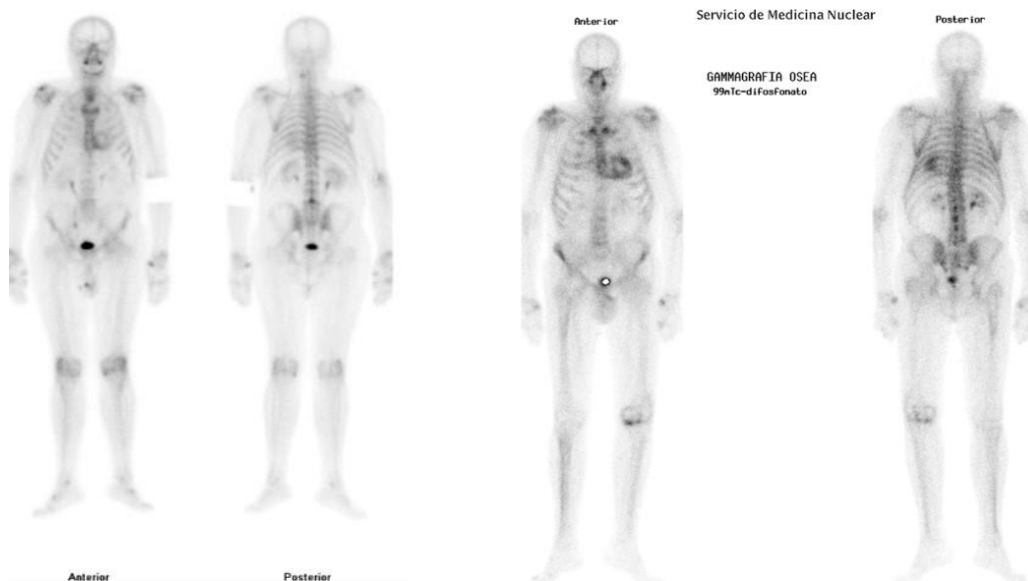
La adquisición de las imágenes se realiza a partir de las 2 horas de la administración intravenosa del radiofármaco siendo una exploración de cuerpo completo desde la cabeza hasta los pies. Las imágenes son realizadas en una gammacámara de doble cabezal, con el colimador apropiado de bajas energías y alta resolución (LEHR), y con una duración de 20 minutos.

Valoración de las imágenes

Se ha realizado un análisis visual de todas las gammagrafías óseas estableciéndose el grado de captación a nivel del área cardíaca en 4 grados: Grado 0 sin captación; Grado 1 captación inferior a las costillas; Grado 2 captación igual a las costillas; Grado 3 captación superior a la captación de las costillas.

Figura 1. Grados de captación del área cardíaca en la gammagrafía ósea





Grado 3: captación igual a las costillas

Grado 4: captación marcada superior

Datos de Población y Cálculo de la incidencia de amiloidosis cardíaca

Se recurrió a las bases del Instituto Nacional de Estadística (INE- www.ine.es) para conocer los datos poblacionales de la provincia de Valladolid que corresponden a las Áreas de Salud de Valladolid Este y Valladolid Oeste.

Los datos se han agrupado en datos totales, por sexo, y por grupos de edad: 0 a 17 años, 18 a 29 años, 30 a 39 años, 40 a 49 años, 50 a 59 años, 60 a 69 años, 70 a 79 años, 80 a 89 años, 90 a 99 años, y 100 años o más.

Para estimar la incidencia de amiloidosis cardíaca en la población se recogieron los datos de 3 años (2017 a 2019) y se clasificaron conforme al sexo y grupos de edad.

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 fue de $p < 0,05$.

Consentimiento informado

Para la realización de la gammagrafía ósea 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.

Aspectos éticos

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud Valladolid Este (ref. PI20-1760 TFG).

RESULTADOS

Características de la muestra

Entre enero de 2017 y diciembre de 2019 se realizaron un total de 6.354 gammagrafías óseas de cuerpo completo en el Servicio de Medicina Nuclear de Valladolid, de las cuales se incluyeron en el estudio las 5.101 gammagrafías cuyos pacientes procedían de las Áreas de Salud de Valladolid. De ellas 2.686 (52,7%) se realizaron a varones y 2.415 (47,3%) se realizaron a mujeres.

Tabla 1. Características de los 5.101 pacientes incluidos en el estudio

Sexo	
Varón	2.686 (52,7%)
Mujer	2.415 (47,3%)
Edad media años (rango)	67,12 (51-93)
Motivo derivación	
Cáncer de próstata	2.031 (39,8%)
Cáncer de mama	1.943 (38,1%)
Patología Benigna	715 (14,0%)
Cáncer pulmón	332 (6,5%)
Cáncer digestivo	47 (0,9%)
Cáncer vejiga/renal	27 (0,5%)
Otros cánceres	6 (0,1%)
Resultado Gammagrafía	
Positiva	41 (0,8%)
Negativa	5.060 (99,2%)
Patrón de Captación	
Negativo	5.060 (99,2%)
Ventrículo Izquierdo	6 (0,1%)
Biventricular	35 (0,7%)

Motivo de solicitud de la prueba

La gammagrafía ósea con 99mTc-Difosfonato fue solicitada de forma mayoritaria en pacientes con enfermedades malignas para evaluar la existencia de afectación metastásica a nivel óseo. El 86% de los casos fue por este motivo, y el 14% restante fue para el estudio de patología benigna, generalmente de origen traumático, reumatológico o inflamatorio.

Dentro de los cánceres, el cáncer de próstata constituye el más numeroso habiéndose realizado 2.031 gammagrafías que forma el 39,8% de la muestra; seguido del cáncer de mama con 1.943 gammagrafía (el 38,1% del total). Este hecho guarda relación con ser los cánceres más frecuentes en el varón y en la mujer, y con que precisamente son los que con mayor frecuencia dan lugar a metástasis en el hueso.

Al valorar por el motivo de solicitud, encontramos que existieron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de casos con captación cardíaca ($\chi^2=18,885$; $gl=6$; $p= 0,004$).

Tabla 2. Captación en el área cardíaca en función del motivo de solicitud

		Captación Cardíaca		Total
		No captación	Sí captación	
Motivo Solicitud	Benigno	713	2	715
	Ca.Pulmón	332	0	332
	Ca.Próstata	2003	28	2031
	Ca.Mama	1933	10	1943
	Ca.Urológico	26	1	27
	Ca.Digestivo	47	0	47
	Otros	6	0	6
Total		5.060	41	5.101

Influencia del sexo y de la edad en la captación cardíaca

Al tener en cuenta el **sexo**, encontramos que en 32 de los 2.645 varones (1,21%) existió captación cardíaca frente a los 9 de las 2.406 mujeres (0,37%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, por tanto, el sexo influye en la proporción de casos con captación cardíaca ($X^2=10,690$; $gl=1$; $p= 0,001$).

Tabla 3. Captación en el área cardíaca en función del sexo

		Captación Cardíaca		Total
		No captación	Si captación	
Sexo	Mujer	2.406	9	2.415
	Varón	2.654	32	2.686
Total		5.060	41	5.101

En cuanto a la edad, la edad media de todos los pacientes fue de 67,12 años (rango 51-93). Considerando el grado de captación, la edad media de los pacientes con captación cardíaca fue de 82,02 años frente a los 66,99 años de los pacientes sin captación cardíaca. Esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0,000$).

Gammagrafía Planar, Grados y Patrones de Captación

Como se ha señalado en la metodología en todas las pruebas se realizó una gammagrafía planar de cuerpo entero donde se visualizaba el tórax y la existencia de captación en el corazón. Así en 41 (0,8%) de las gammagrafías realizadas encontramos captación cardíaca con distintos grados de intensidad: en 11/41 (26,8%) encontramos un grado 1 de captación; en 18/41 (43,9%) un grado 2; y en 12/41 (29,3%) un grado 3.

En cuanto al **patrón de captación**, se apreció acúmulo únicamente en el ventrículo izquierdo en 6/41 (14,6%) y acúmulo en ambos ventrículos en 35 (85,4%).

Tabla 4. Resultado de la gammagrafía ósea a nivel cardíaco

	Total	Grado 1	Grado 2	Grado 3
<i>Patrón Univentricular</i>	6 (14,6%)	0 (0,0%)	5 (27,8%)	1 (8,3%)
<i>Patrón Biventricular</i>	35 (85,4%)	11 (100%)	13 (72,2%)	11 (91,7%)
<i>Total</i>	41 (100,0%)	11 (26,8%)	18 (43,9%)	12 (29,3%)

Estimación de la incidencia de amilodosis cardíaca en base a la captación en la gammagrafía

En la tabla se presenta la población de la provincia de Valladolid de los años 2017, 2018 y 2019 (en el Anexo I está desglosada por sexo y grupos de edad)

Tabla 6. Población residente en la provincia de Valladolid

	1 de enero de 2019	1 de enero de 2018	1 de enero de 2017
Total Valladolid			
Ambos sexos	520.384	520.833	523.205
Hombres	254.104	254.343	255.853
Mujeres	266.287	266.497	267.359
=>0-17 años			
Ambos sexos	82.657	83.140	83.458
Hombres	42.460	42.721	42.833
Mujeres	40.200	40.422	40.628
=>18 años			
Ambos sexos	437.727	437.693	439.747
Hombres	211.644	211.622	213.020
Mujeres	226.087	226.075	226.731

El número de gammagrafías óseas en adultos con captación positiva a nivel cardíaco ha sido de 41 (0,8%) de las 5.101 realizadas. Sin embargo, los porcentajes han sido distintos en los 3 años, así en 2017 fue de un 0,38% (6 de las 1567 gammagrafías); en 2018 fue de un 0,7% (13 de las 1849 gammagrafías); y en 2019 fue de un 1,3% (22 de 1685 gammagrafías). Estas diferencias han sido estadísticamente significativas ($\chi^2=9,039$; $gl=2$; $p=0,011$).

De manera que, únicamente, podemos inferir el número de casos esperable por cada año que sería de 1.671 casos en 2017; 3.063 casos en 2018; y de 5.690 casos en 2019. Pero no podemos hacer una estimación de cuál sería la incidencia real en la población.

Tras el análisis por sexo y grupos de edad, en cuanto a la existencia de captación cardíaca, sólo son comparables los resultados de los 3 años para el grupo de varones de edad comprendida **entre 70 y 79 años**. De manera que, para un total de 1.083 gammagrafías óseas de ese grupo de edad, un 0,55% resultaron positivas. Trasladando ese porcentaje a la población de varones la incidencia en ese grupo de edad sería de 130 casos de amiloidosis cardíaca (5,5 casos por cada 1.000 personas de este subgrupo).

Características de los pacientes con Captación Cardíaca

Diagnóstico de amiloidosis: ninguno de los pacientes presentaba en los informes clínicos diagnóstico de amiloidosis cardíaca.

Sexo: De los 41 casos de la muestra con una gammagrafía cardiaca positiva 32 (78,0%) fueron varones y sólo 9 (22,0%) fueron de sexo femenino. Como ya se señaló antes el sexo sí que influye en la proporción de casos con captación cardiaca ($\chi^2=10,690$; $gl=1$; $p=0,001$).

Edad: La edad media de los casos fue de 83,6 años (rango 67-99). Al separar por sexo, en las mujeres la edad media fue de 80,2 años y en los varones de 84,5 años. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,275$)

Factores de Riesgo Cardiovascular: en la tabla se presenta la incidencia de los factores de riesgo cardiovascular. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en función del sexo. Un 82,9% del total de pacientes eran hipertensos, que si bien en población de edad superior a los 80 años, es un factor que puede ser consecuencia de la existencia de una amiloidosis cardiaca.

Tabla 7. Incidencia de los factores de riesgo cardiovascular según sexo.

	total n=41	Mujeres n=9	Varones n=32	nivel significación
Hipertensión Arterial	34 (82,9%)	9 (100%)	25 (78,1%)	$p=0,123$
Diabetes	13 (31,7%)	1 (11,1%)	12 (37,5%)	$p=0,133$
Dislipemia	17 (41,5%)	4 (44,4%)	13 (40,6%)	$p=0,837$
Fumador	7 (17,1%)	2 (22,2%)	5 (15,6%)	$p=0,642$
Ant. Familiares	3 (7,3%)	1 (11,1%)	2 (6,3%)	$p=0,621$

Variables clínicas: en la tabla se presenta las enfermedades asociadas en función del sexo. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en función del sexo.

- **Arritmias:** en un 46,3% de los casos los pacientes presentaban arritmias cardiacas, siendo la existencia de fibrilación auricular y bloqueo auriculoventricular las más habituales. A esto se añade que un 9,8% de los pacientes son portadores de marcapasos; de manera que hasta un 56,1% asocian alteraciones del ritmo cardiaco.
- **Insuficiencia cardíaca - Infarto Agudo de Miocardio:** en la muestra un 9,8% de los casos presentaban insuficiencia cardíaca; y un 2,4% antecedente de infarto agudo de miocardio.
- **Otros antecedentes:** en un 14,6% de los casos existió un antecedente de accidente cerebrovascular; y en un 14,6% existió un antecedente de síndrome del túnel carpiano.

Tabla 8. Incidencia de enfermedades clínicas asociadas a la existencia de captación cardíaca en función del sexo.

	Total n=41	Mujeres n=9	Varones n=32	Nivel significación p
Insuficiencia Cardíaca	4 (9,8%)	1 (11,1%)	3 (9,4%)	p= 0,133
Arritmia	19 (46,3%)	4 (44,4%)	15 (78,9%)	p=0,897
Marcapasos	4 (9,8%)	0 (0,0%)	4 (12,5%)	p= 0,264
IAM	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	p=0,591
Ictus Cerebral	6 (14,6%)	0 (0,0%)	6 (18,8%)	p=0,160
Sínd. Tunel Carpiano	6 (14,6%)	0 (0,0%)	6 (18,8%)	P=0,160

DISCUSIÓN

El *Gold Standar* para el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca es la biopsia de endomiocardio, debido a su alta especificidad. Sin embargo, es una prueba invasiva que, además de entrañar un alto riesgo de complicaciones, no valora la extensión del material amiloide ni evalúa la carga de enfermedad sistémica. Por lo tanto, en las últimas décadas se han buscado nuevos métodos de diagnóstico. Nuestro estudio se centra en la estimación de la incidencia de la amiloidosis cardíaca causada por transtiretina (ATTR) mediante la gammagrafía ósea. Pero, ¿por qué elegimos esta técnica?

- Es útil en el diagnóstico diferencial entre AL y ATTR
- Técnica no invasiva
- Alta sensibilidad y especificidad en pacientes con un contexto clínico apropiado
- Los radiotrazadores utilizados tienen gran avidéz para marcadores óseos, por lo que tiene una doble función en nuestro estudio: por una parte, los pacientes seleccionados se someten a una Gammagrafía para evaluar una patología de base (cáncer de mama, de próstata o patologías benignas) y estos mismos datos nos sirven para valorar la captación cardíaca de amiloide. (19)

El primer estudio realizado utilizando trazadores óseos ^{99m}Tc-DPD fue el de Puille et al. en 2002, que destacó a esta prueba simple como valiosa en el diagnóstico de la ATTR. En estudios posteriores, se ha comparado la gammagrafía con ^{99m}Tc-bifosfonato con la biopsia endomiocárdica, llegando a la conclusión de que la amiloidosis cardíaca ATTR presenta avidéz por los radiotrazadores óseos, en contraposición a la AL, con una avidéz mínima. Por lo tanto, esta técnica es útil para el diagnóstico de ATTR y la exclusión de AL. (20) (21)

Se ha demostrado que, las imágenes nucleares obtenidas mediante trazadores óseos ^{99m}Tc -DPD o ^{99m}Tc -HDP alcanzan más de un 90% de especificidad para AC, debido a los altos niveles de calcio en los depósitos de amiloide en ATTR. No existen estudios que comparen ambos radiotrazadores aunque se sabe que se pueden usar indistintamente. (13)

En un estudio posterior, en 2005, Perugini et al. evaluó dos grupos de pacientes diagnosticados de AL y ATTR mediante gammagrafía tras inyección de ^{99m}Tc -DPD. Se obtuvieron exploraciones de todo el cuerpo a los 5 minutos (temprano) y 3 horas después (tardío) de la inyección. En este estudio, se utilizó la siguiente escala visual semicuantitativa: puntuación 0, ausencia de captación cardíaca y captación ósea normal; puntuación 1, captación cardíaca leve, inferior a la captación ósea; puntuación 2, captación cardíaca moderada acompañada de captación ósea atenuada; puntuación 3, captación cardíaca fuerte con captación ósea leve / ausente). El resultado fue que una puntuación > 2 en la escala visual utilizada para evaluar los resultados de la gammagrafía suponían un 100% de sensibilidad para la identificación de ATTR AC y un 100% de especificidad para la distinción de ambas AL y ATTR. (16) (22)

En 2017, Galat et al, utilizaron la gammagrafía a las 3 horas con ^{99m}Tc -HMDP al igual que en nuestro estudio para confirmar la precisión de la prueba para diferenciar la ATTR-AC de la AL y de otras causas de hipertrofia ventricular del ventrículo izquierdo. Concluyen que es muy beneficiosa, siendo necesario aumentar la disponibilidad y eficiencia de la prueba, sobre todo para los pacientes frágiles que no puedan someterse a una biopsia. (23)

En cuanto a la **incidencia de la ATTR**, hay que hacer varias aclaraciones. En primer lugar, existen dos tipos de ATTR (*wild type* y subtipo hereditario) con incidencias distintas relacionadas con la edad de inicio. La ATTR(*wt*) es una enfermedad esporádica que suele comenzar a partir de la 7ª década de la vida y destaca su predominio en varones, hasta en un 89% de las publicaciones hasta el momento. La incidencia real del ATTR(*wt*) es desconocida a pesar de que parece bastante frecuente en pacientes de avanzada edad que presentan insuficiencia cardíaca. (24)

Por el contrario, la ATTR (subtipo hereditario) es una enfermedad rara que aparece en $<1:100.000$ habitantes, aunque es difícil calcularlo debido a que existen > 120 mutaciones que se transmiten con herencia autosómica dominante. Como curiosidad, la mutación más frecuente (Val30Met) es endémica en Mallorca, estimándose una prevalencia de 3 de cada 100000 habitantes (solo los sintomáticos). También sabemos que es más frecuente y agresivo en adultos. (25)

En nuestro estudio no se ha tenido en cuenta los dos subtipos de ATTR ya que, la gammagrafía ósea únicamente capta material amiloide cardíaco. Para diagnosticar correctamente a los pacientes de ATTR subtipo hereditario se necesitan estudios genéticos.

Haciendo un resumen de los resultados de nuestro estudio, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, ya que, de 41 casos con captación positiva, 32 eran varones. Además, en el grupo de los varones la captación es positiva para el 1,21%, frente al 0,37% en las mujeres.

En cuanto al factor edad, hemos encontrado que la media de edad de los sujetos con captación cardíaca es de 82 años, frente a los 66,9 años en el grupo de pacientes sin enfermedad.

No hemos podido estimar la incidencia de la AC-ATTR en la provincia de Valladolid debido a la falta de homogeneidad de las muestras en los 3 años. Por ello es preciso establecer un diseño más adecuado para obtener este dato.

Clínica cardiológica

La AC-ATTR es una enfermedad sistémica en la que el material amiloide infiltra cualquier tejido o estructura. Lo más típico es que este depósito cause un engrosamiento de las paredes ventriculares (hipertrofia ventricular) que dará lugar a una disfunción diastólica. En estos pacientes, la causa de insuficiencia cardíaca es un fallo cardíaco izquierdo. Esto se refleja en una discordancia entre el ECG, en el que vemos un QRS de bajo voltaje en contraposición al engrosamiento de las paredes, junto con la dilatación valvular y la reducción de tamaño del ventrículo izquierdo que veríamos en la ECO transtorácica. La FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) suele estar leve-moderadamente deprimida. En nuestro estudio, hemos analizado los datos clínicos de los pacientes con captación en la gammagrafía, viendo una asociación entre la presencia de **insuficiencia cardíaca** y la prueba positiva (9,8% de los pacientes con captación positiva padecen IC). El diagnóstico diferencial entre la amiloidosis y otras miocardiopatías restrictivas sería el engrosamiento valvular por depósito de amiloide. Aunque se trata de una cardiopatía restrictiva, la clínica es similar a la miocardiopatía hipertrófica, con la que, con frecuencia, se confunde el diagnóstico. (1) (8)

En algunas ocasiones, los pacientes pueden debutar con alteraciones de la conducción cardíaca. No es infrecuente la necesidad de implantar un **marcapasos** debido a la infiltración de amiloide en el sistema de conducción a nivel del nodo sinusal y auriculoventricular. En un estudio reciente se confirmó que el 7% de los pacientes que padecían ATTR (*wt*) debutaron con trastornos de conducción.(8) En nuestro estudio, se constató que, el 9,8% de los pacientes que han dado positivo en captación cardíaca eran portadores de marcapasos.

La **presencia de arritmias** auriculares es muy frecuente en pacientes con ATTR. La primera manifestación, en algunas ocasiones, puede llegar a ser un accidente cerebrovascular. Tanto es así que, el grupo de la *Clínica Mayo* plantea descartar una ATTR(*wt*) del anciano ante una fibrilación auricular (FA) no valvular.(8) (26) Se ha estudiado también que la incidencia de FA es más frecuente en ATTR(*wt*) que en ATTR(*v*). En nuestro estudio se constató que, la presencia de arritmias es muy común entre estos pacientes de manera que, el 46,3% de los pacientes con captación cardíaca, padecen una arritmia. Poniendo los datos en conjunto, podemos inferir que hasta un 56,1% de los pacientes que tienen captación cardíaca, se asocian a alteraciones cardíacas (46,3% arritmias y 9,8% portadores de marcapasos). Además, un 14,4 % de los pacientes presentaba antecedentes de haber sufrido un ictus cerebral.

Hay pacientes que pueden presentar síntomas como por ejemplo la estenosis de canal lumbar, la rotura asintomática del tendón del bíceps (signo de Popeye) o el Síndrome del túnel carpiano (STC), derivados del depósito de transtiretina a nivel extracardíaco. Es frecuente que estas manifestaciones precedan a los síntomas cardíacos. El STC aparece con mayor frecuencia en ATTR(*wt*) que en ATTR subtipo hereditario.(27) Un 14,6% de los pacientes con captación positiva presentaban el STC.

Nuestro estudio tiene algunas **limitaciones**, en primer lugar, se trata de un análisis retrospectivo, si bien es un dato relevante que ninguno de los pacientes había sido diagnosticado de amiloidosis ATTR previamente. En segundo lugar el motivo de solicitud de predominio oncológico condiciona que la muestra no sea homogénea en cada año y, por ello, se necesitarían más investigaciones para estimar la incidencia de esta patología.

CONCLUSIONES

La incidencia de amiloidosis cardíaca en la población varía según la edad y el sexo, sin embargo, en base a la gammagrafía ósea no podemos estimar el número de casos que existen en la provincia de Valladolid. Sería necesario realizar un estudio poblacional con un diseño distinto para realmente conocer este dato.

Únicamente en el grupo de varones con edad comprendida entre 70 y 79 años hemos podido estimar que la incidencia es de 5,5 casos por cada 1.000 personas en esta franja de edad.

El hallazgo en la gammagrafía ósea de captación en el área cardíaca siempre debe notificarse en el informe de la prueba dada la alta incidencia de patología cardíaca, principalmente alteraciones eléctricas arritmogénicas que asocia.

La captación cardíaca lleva asociada la posibilidad de amiloidosis cardíaca por depósito de transtiretina, es más frecuente en varones que en mujeres, y en nuestro grupo se da en pacientes con edad superior a los 80 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Puig-Carrion GD, Reyentovich A, Katz SD. Diagnosis and treatment of heart failure in hereditary transthyretin amyloidosis. *Clin Auton Res*. 2019;29(Suppl 1):45-53.
2. Papathanasiou M, Carpinteiro A, Rischpler C, Hagenacker T, Rassaf T, Luedike P. Diagnosing cardiac amyloidosis in every-day practice: A practical guide for the cardiologist. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;28:1005-19.
3. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy. *Acta Haematol*. 2016;135(3):172-90.
4. Müller ML, Butler J, Heidecker B. Emerging therapies in transthyretin amyloidosis—a new wave of hope after years of stagnancy? *Eur J Heart Fail*. 2020; 22:39-53
5. 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):2065–2123.
6. Ando Y, Coelho T, Berk JL, Cruz MW, Ericzon B-G, Ikeda S, et al. Guideline of transthyretin-related hereditary amyloidosis for clinicians. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:31.
7. Martinez-Naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis. *Clin Med*. 2018;18(Suppl 2):s30-5.
8. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(11):991-1004.
9. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola I-L, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Ann Med*. 2008;40(3):232-9.
10. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left Ventricular Amyloid Deposition in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):113-22.
11. Treibel Thomas A., Fontana Marianna, Gilbertson Janet A., Castelletti Silvia, White Steven K., Scully Paul R., et al. Occult Transthyretin Cardiac Amyloid in Severe Calcific Aortic Stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(8):e005066.
12. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, Quarta CC, de Haro-Del Moral FJ, Milandri A, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J*. 2017;38(24):1895-904.
13. Costache II, Buburuz AM, Crisu D, Statescu AM, Ungureanu C, Aursulesei V. The role of echocardiography and 99mTc-HDP scintigraphy in non-invasive diagnosis of cardiac

- amyloidosis: A case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(38):e17256.
14. Quarta Candida Cristina, Solomon Scott D., Uraizee Imran, Kruger Jenna, Longhi Simone, Ferlito Marinella, et al. Left Ventricular Structure and Function in Transthyretin-Related Versus Light-Chain Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2014;129(18):1840-9.
 15. Peskó G, Jenei Z, Varga G, Apor A, Vágó H, Czibor S, et al. Coexistence of aortic valve stenosis and cardiac amyloidosis: echocardiographic and clinical significance. *Cardiovasc Ultrasound*. 2019;17(1):32.
 16. Gillmore Julian D., Maurer Mathew S., Falk Rodney H., Merlini Giampaolo, Damy Thibaud, Dispenzieri Angela, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404-12.
 17. Bokhari S, Shahzad R, Castaño A, Maurer MS. Nuclear imaging modalities for cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2014;21(1):175-84.
 18. Maceira Alicia Maria, Joshi Jaysree, Prasad Sanjay Kumar, Moon James Charles, Perugini Enrica, Harding Idris, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. *Circulation*. 2005;111(2):186-93.
 19. Singh V, Falk R, Di Carli MF, Kijewski M, Rapezzi C, Dorbala S. State-of-the-art radionuclide imaging in cardiac transthyretin amyloidosis. *J Nucl Cardiol*. 2019;26(1):158-73.
 20. Puille M, Altland K, Linke RP, Steen-Müller MK, Kielt R, Steiner D, et al. ^{99m}Tc-DPD scintigraphy in transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29(3):376-9.
 21. de Haro-del Moral FJ, Sánchez-Lajusticia A, Gómez-Bueno M, García-Pavía P, Salas-Antón C, Segovia-Cubero J. Papel de la gammagrafía cardiaca con ^{99m}Tc-DPD en la discriminación del subtipo de amiloidosis cardiaca. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(5):440-6.
 22. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using ^{99m}Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076-84.
 23. Galat A, Van der Gucht A, Guellich A, Bodez D, Cottureau A-S, Guendouz S, et al. Early Phase ⁹⁹Tc-HMDP Scintigraphy for the Diagnosis and Typing of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(5):601-3.
 24. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin: a prospective, observational cohort study. *Circulation*. 2016;133(3):282–290.
 25. Reines JB, Vera TR, Martín MU, Serra HA, Millán JMD, Lezaun CG, et al. Epidemiology of transthyretin-associated familial amyloid polyneuropathy in the Majorcan area: Son Llätzer Hospital descriptive study. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9(1):29.
 26. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, Zeldenrust SR, Gertz MA, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(10):1014-20.
 27. Dzungu JN, Anderson LJ, Whelan CJ, Hawkins PN. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart*. 2012;98(21):1546-54.

ANEXO I. Población de la provincia de Valladolid. Fuente INE.

	1 de enero de 2019	1 de enero de 2018	1 de enero de 2017
Total			
Valladolid			
Ambos sexos	520.384	520.833	523.205
Hombres	254.104	254.343	255.853
Mujeres	266.287	266.497	267.359
0-17 años			
Ambos sexos	82.657	83.140	83.458
Hombres	42.460	42.721	42.833
Mujeres	40.200	40.422	40.628
18-29 años			
Ambos sexos	53.855	53.748	54.520
Hombres	27.534	27.457	27.869
Mujeres	26.321	26.291	26.651
30-39 años			
Ambos sexos	61.936	65.686	69.832
Hombres	31.148	33.013	35.317
Mujeres	30.787	32.673	34.515
40-49 años			
Ambos sexos	87.597	87.399	87.788
Hombres	44.299	44.223	44.441
Mujeres	43.302	43.179	43.350
50-59 años			
Ambos sexos	80.234	79.411	78.873
Hombres	39.440	38.987	38.671
Mujeres	40.795	40.425	40.203
60-69 años			
Ambos sexos	66.218	66.005	65.073
Hombres	31.818	31.860	31.581
Mujeres	34.400	34.145	33.492
70-79 años			
Ambos sexos	50.739	48.173	46.609
Hombres	23.575	22.285	21.471
Mujeres	27.164	25.888	25.138
80-89 años			
Ambos sexos	29.513	29.902	29.954
Hombres	11.730	11.754	11.705
Mujeres	17.782	18.148	18.249
90-99 años			
Ambos sexos	7.479	7.203	6.925
Hombres	2.084	2.019	1.944
Mujeres	5.396	5.184	4.981
100 y más años			
Ambos sexos	156	166	173
Hombres	16	24	21
Mujeres	140	142	152

Población residente por fecha, sexo y generación (edad a 31 de diciembre). Unidades: Personas

ANEXO II. Captación cardíaca según los grupos de edad y conforme al sexo.

Sexo	Grupos Edad			Captación Cardíaca		Total	
				No captación	Si captación		
Total	18 a 29	Recuento	37	0	37		
		% del total	0,7%	0,0%	0,7%		
	30 a 39	Recuento	124	0	124		
		% del total	2,4%	0,0%	2,4%		
	40 a 49	Recuento	410	0	410		
		% del total	8,0%	0,0%	8,0%		
	50 a 59	Recuento	731	0	731		
		% del total	14,3%	0,0%	14,3%		
	60 a 69	Recuento	1319	2	1321		
		% del total	25,9%	0,0%	25,9%		
	70 a 79	Recuento	1632	9	1641		
		% del total	32,0%	0,2%	32,2%		
	80 a 89	Recuento	745	27	772		
		% del total	14,6%	0,5%	15,1%		
	90 a 99	Recuento	62	3	65		
		% del total	1,2%	0,1%	1,3%		
	Total			Recuento %	5060	41	5101
	Mujer	18 a 29	Recuento	22	0	22	
% del total			0,9%	0,0%	0,9%		
30 a 39		Recuento	107	0	107		
		% del total	4,4%	0,0%	4,4%		
40 a 49		Recuento	346	0	346		
		% del total	14,3%	0,0%	14,3%		
50 a 59		Recuento	484	0	484		
		% del total	20,0%	0,0%	20,0%		
60 a 69		Recuento	590	1	591		
		% del total	24,4%	0,0%	24,5%		
70 a 79		Recuento	555	3	558		
		% del total	23,0%	0,1%	23,1%		
80 a 89		Recuento	273	5	278		
		% del total	11,3%	0,2%	11,5%		
90 a 99		Recuento	29	0	29		
		% del total	1,2%	0,0%	1,2%		
Total			Recuento	2406	9	2415	
			% del total	99,6%	0,4%	100,0%	
Varón	18 a 29	Recuento	15	0	15		

	% del total	0,6%	0,0%	0,6%
30 a 39	Recuento	17	0	17
	% del total	0,6%	0,0%	0,6%
40 a 49	Recuento	64	0	64
	% del total	2,4%	0,0%	2,4%
50 a 59	Recuento	247	0	247
	% del total	9,2%	0,0%	9,2%
60 a 69	Recuento	729	1	730
	% del total	27,1%	0,0%	27,2%
70 a 79	Recuento	1077	6	1083
	% del total	40,1%	0,2%	40,3%
80 a 89	Recuento	472	22	494
	% del total	17,6%	0,8%	18,4%
90 a 99	Recuento	33	3	36
	% del total	1,2%	0,1%	1,3%
Total	Recuento	2654	32	2686
	% del total	98,8%	1,2%	100,0%

ANEXO III. Informe favorable del Comité de Ética.

 Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid Tel.: 983 42 00 00 - fax 983 25 75 11 goverite.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.

PI 20-1760 TFG	PAPEL DE LA GAMMAGRAFÍA ÓSEA EN LA ESTIMACIÓN DE LA INCIDENCIA DE AMILOIDOSIS CARDÍACA	I.P.: FRANCISCO LÓPEZ-LARA, RICARDO RUANO EQUIPO: RUTH PÉREZ FERNÁNDEZ 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





Papel de la gammagrafía ósea en la estimación de la incidencia de amiloidosis cardíaca

AUTORA: Ruth Pérez Fernández
TUTOR: Prof. Dr. Ricardo Ruano Pérez
Departamento de Medicina Nuclear HCUV



BACKGROUND

- La amiloidosis por transtiretina (ATTR) es una enfermedad rara caracterizada por la pérdida de función cardíaca y neurológica debida al depósito de la proteína mal plegada.
- Es una causa infradiagnosticada de fallo cardíaco debido al solapamiento clínico con otras patologías y al desconocimiento de la incidencia real de la enfermedad.
- En numerosos estudios se demuestra la eficacia de la gammagrafía ósea como método no invasivo de diagnóstico.
- La gammagrafía ósea 99mTc-HMDP es un estudio de cuerpo completo que, además de evaluar la captación cardíaca, es utilizada, al mismo tiempo, para el diagnóstico de otras patologías.

OBJETIVO

- Estimar mediante la gammagrafía ósea convencional la incidencia de amiloidosis cardíaca en la población general de las Áreas de Salud de Valladolid.
- Correlacionar los hallazgos gammagráficos con la clínica cardíaca (insuficiencia cardíaca, arritmias, cardiopatía isquémica...) o sistémica que presenten los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS



- En este estudio se ha utilizado la gammagrafía ósea con 99mTc-difosfonato (HDP-HMDP) de cuerpo completo.
- Se seleccionaron 5.101 pacientes (3 años) a los que se les había realizado la prueba y se evaluó la captación cardíaca.
- Se recurrió a las bases del Instituto Nacional de Estadística para conocer los datos poblacionales de la provincia de Valladolid.

RESULTADOS

	1 de enero de 2019	1 de enero de 2018	1 de enero de 2017
Total Valladolid			
Ambos sexos	520.384	520.833	523.205
Hombres	254.104	254.343	255.853
Mujeres	266.287	266.497	267.359
=>0-17 años			
Ambos sexos	82.657	83.140	83.458
Hombres	42.460	42.721	42.833
Mujeres	40.200	40.422	40.628
=>18 años			
Ambos sexos	437.727	437.693	439.747
Hombres	211.644	211.622	213.020
Mujeres	226.087	226.075	226.731

En la tabla se presenta la población de la provincia de Valladolid. (Fuente INE)

	Sexo	Captación Cardíaca		Total
		No captación	Sí captación	
	Mujer	2406	9	2415
	Varón	2654	32	2686
	Total	5060	41	5101

CONCLUSIONES

- La incidencia de amiloidosis cardíaca en la población varía según la edad y el sexo, sin embargo, en base a la gammagrafía ósea no podemos estimar el número de casos que existen en la provincia de Valladolid. Sería necesario realizar un estudio poblacional con un diseño distinto para realmente conocer este dato.
- Únicamente, en el grupo de varones con edad comprendida entre 70 y 79 años, hemos podido estimar que la incidencia es de 5,5 casos por cada 1.000 personas en esta franja de edad.
- La captación cardíaca lleva asociada la posibilidad de amiloidosis cardíaca por depósito de transtiretina, es más frecuente en varones que en mujeres, y en nuestro grupo se da en pacientes con edad superior a los 80 años.

Al tener en cuenta el **sexo**, encontramos que en 32 de los 2645 varones (1,21%) existió captación cardíaca frente a los 9 de las 2406 mujeres (0,37%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, por tanto, el sexo influye en la proporción de casos con captación cardíaca ($p = 0,001$).

	Total	Mujeres	Varones	Nivel significación p
	n=41	n=9	n=32	
Insuficiencia Cardíaca	4 (9,8%)	1 (11,1%)	3 (9,4%)	p= 0,133
Arritmia	19 (46,3%)	4 (44,4%)	15 (78,9%)	p=0,897
Marcapasos	4 (9,8%)	0 (0,0%)	4 (12,5%)	p= 0,264
IAM	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (3,1%)	p=0,591
Ictus Cerebral	6 (14,6%)	0 (0,0%)	6 (18,8%)	p=0,160
Sínd. Tunel Carpiano	6 (14,6%)	0 (0,0%)	6 (18,8%)	P=0,160

Variables clínicas: en la tabla se presenta las enfermedades asociadas en función del sexo.

Arritmias: en un 46,3% de los casos los pacientes presentaban arritmias cardíacas, A esto se añade que un 9,8% de los pacientes son portadores de marcapasos; de manera que hasta un 56,1% asocian alteraciones del ritmo cardíaco.

Insuficiencia cardíaca - Infarto Agudo de Miocardio: en la muestra un 9,8% de los casos presentaban insuficiencia cardíaca; y un 2,4% antecedente de infarto agudo de miocardio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Costache II, Buburuz AM, Crisu D, Statescu AM, Ungureanu C, Aursulesei V. The role of echocardiography and 99mTc-HDP scintigraphy in non-invasive diagnosis of cardiac amyloidosis: A case series and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(38):e17256
2. 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):2065–2123