

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Análisis del perfil clínico y evolutivo de la amiloidosis en un hospital de tercer nivel

Autora:

Marina Ródenas Herranz

Director:

Dr. Manuel Luis Jiménez Pascual

Murcia, mayo de 2023

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Grado en Medicina

Análisis del perfil clínico y evolutivo de la amiloidosis en un hospital de tercer nivel

Autora:

Marina Ródenas Herranz

Director:

Dr. Manuel Luis Jiménez Pascual

Murcia, mayo de 2023

TRABAJO FIN DE GRADO



DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL	
Apellidos: RÓDENAS HERRANZ	Nombre: MARINA
DNI: 48660156E	Grado de MEDICINA
Facultad de MEDICINA	
Título del trabajo: "Análisis del perfil clínico y evolutivo de la amiloidosis en un hospital de tercer nivel"	

El Dr. Manuel Luis Jiménez Pascual, tutor del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorgo el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 16 de mayo de 2023.

Fdo.:

JIMENEZ PASCUAL
MANUEL LUIS -
27464330F

Firmado digitalmente por
JIMENEZ PASCUAL MANUEL
LUIS - 27464330F
Fecha: 2023.05.16 20:49:19
+02'00'

Agradecimientos

Quiero agradecer a todos los profesores que me han acompañado y enseñado en los últimos años, tanto en la Universidad Católica San Antonio de Murcia como en cada uno de los Centros Sanitarios de Atención Primaria y Hospitales en los que he realizado mis rotaciones. Especialmente a mi tutor, el Dr. Manuel Luis Jiménez Pascual, por haberme formado como profesional y como persona, realizando un trabajo que nunca se podrá valorar lo suficiente.

También a mis padres y hermanas, por su apoyo constante, por su paciencia y por su cariño, por acompañarme siempre y por ayudarme a elegir el camino correcto para alcanzar mis sueños. Gracias por enseñarme que el esfuerzo da sus frutos. Sois mi gran ejemplo a seguir. Os quiero.

Por último, quiero agradecer a todo aquel que ha dedicado un poco de su tiempo en leer este trabajo.

Listado de Abreviatura

AA, amiloidosis por depósito de proteína amiloide A sérico

AL, amiloidosis por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina

ATTR, amiloidosis por depósito de transtirretina

ATTRv, amiloidosis por depósito de transtirretina mutada o variante

ATTRwt, amiloidosis por depósito de transtirretina no mutada o wild type

CEIC, Comité Ético de Investigación Clínica

CMBD, Conjunto Mínimo Básico de Datos

HR, *Hazard Ratio*

NT- proBNP, porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B

RIC, rango intercuartílico

SAA, proteína amiloide A sérica

SMS, Servicio Murciano de Salud

TTR, transtirretina

TTRv, transtirretina mutada o variante

Q, cuartil

99mTc-PYP, pirofosfato marcado con tecnecio-99m

99mTc-DPD, ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico de tecnecio

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCIÓN	21
1.1. Justificación	22
1.2. Marco teórico	22
1.2.1. Patogénesis	23
1.2.2. Manifestaciones clínicas: ¿Cuándo sospechar amiloidosis?.....	24
1.2.3. Diagnóstico	25
2. OBJETIVOS	27
2.1. Objetivo General	27
2.2. Objetivos Específicos.....	27
3. MATERIAL Y MÉTODOS	29
3.1. Diseño del estudio	29
3.2. Criterios de inclusión y de exclusión:.....	29
3.3. Variables analizadas.....	30
3.4. Fuentes de información.	30
3.5. Análisis estadístico.	30
3.6. Consideraciones éticas y autorización.....	31
4. RESULTADOS	33
4.1. Tipo de amiloidosis y enfermedad relacionada.....	33
4.2. Método diagnóstico.....	34
4.3. Ingresos y consultas	35
4.4. Mortalidad: Modelo de regresión de Cox.....	35
5. DISCUSIÓN	37
6. CONCLUSIONES	41

7. REFERENCIAS	43
ANEXO I. TABLAS	45
ANEXO II. FIGURAS	51
ANEXO III. DICTAMEN DEL CEIC.....	57

ÍNDICE DE ELEMENTOS GRÁFICOS

TABLAS

Tabla 1. Síntomas y definiciones de amiloidosis sistémica

Tabla 2. Tipo de amiloidosis y enfermedad asociada

Tabla 3. Descripción de los casos con amiloidosis no filiada

Tabla 4. Características clínicas, diagnóstico y pronóstico

Tabla 5. Modelo de regresión de Cox

FIGURAS

Figura 1. Especialidades implicadas en el seguimiento ambulatorio

Figura 2. Edad al diagnóstico según tipo de amiloidosis

Figura 3. Supervivencia tras diagnóstico (meses) según tipo de amiloidosis

Figura 4. Nº de consultas especialidades según tipo de amiloidosis

Figura 5. Modelo de regresión de Cox: Función de supervivencia

RESUMEN

Introducción: La amiloidosis es una enfermedad rara y heterogénea que se clasifica en diferentes subtipos, con manifestaciones solapadas y pronósticos dispares. El diagnóstico temprano requiere un alto índice de sospecha y resulta fundamental para mejorar la supervivencia. **Objetivos:** Analizar la casuística de las amiloidosis diagnosticadas entre 2012-2022 en el Complejo Hospitalario de Cartagena (Murcia), incluyendo características demográficas, clínicas, pronósticas y consumo de ingresos/consultas, mediante un estudio retrospectivo y transversal de revisión de historias clínicas. **Resultados:** Se recogieron 126 casos y se analizaron 53 con amiloidosis sistémica: 24 AL (45.3%), 7 AA (13.2%), 6 ATTR (30.2%) y 6 no-clasificables (11.3%). La clínica inicial más frecuente fue cardíaca (43.4%) y renal (41.5%). Los más jóvenes al diagnóstico fueron las AA y los de mayor edad las ATTR (62.0 vs 80.0 años, $p=0.006$). El diagnóstico se realizó mediante biopsia en el 66% y con gammagrafía ^{99m}Tc -DPD en el 75% de las ATTR. La tasa de *éxitus* fue del 66%. Las AL tuvieron la menor supervivencia desde el diagnóstico y las ATTR la más larga (5.0 vs 33.0 meses), ($p=0.012$). El tipo de amiloidosis AA tuvo una reducción relativa del riesgo de muerte de 94.1% respecto a otras amiloidosis, con un *Hazard Ratio* de 0.059, IC95% (0.006-0.586). **Conclusiones:** El diagnóstico de amiloidosis es infrecuente en el área II del SMS, con un perfil clínico dominado por la AL y una alta mortalidad precoz. Una estrategia de abordaje multidisciplinar podría mejorar la capacidad diagnóstica de otros tipos de amiloidosis y el pronóstico de estos pacientes.

Descriptor: Amiloidosis sistémica. Epidemiología. Amiloidosis AA. Amiloidosis AL. ATTR.

ABSTRACT

Introduction: Amyloidosis is a rare and heterogeneous disease classified into different subtypes, with overlapping manifestations and disparate prognoses. Early diagnosis requires a high index of suspicion and is essential to improve survival. **Objectives:** To analyze the casuistry of amyloidosis diagnosed between 2012-2022 at the Cartagena Hospital Complex (Murcia), including demographic, clinical, prognostic and consumption of admissions/consultations characteristics, through a retrospective and cross-sectional study of medical record review. **Results:** 126 cases were collected and 53 with systemic amyloidosis were analyzed: 24 AL (45.3%), 7 AA (13.2%), 6 ATTR (30.2%) and 6 non-classifiable (11.3%). The most frequent initial clinical presentation was cardiac (43.4%) and renal (41.5%). The youngest at diagnosis were AA and the oldest were ATTR (62.0 vs 80.0 years, $p=0.006$). The diagnosis was made by biopsy in 66% and with ^{99m}Tc -DPD scintigraphy in 75% of ATTR. The death rate was 66%. AL had the shortest survival from diagnosis and ATTR the longest (5.0 vs 33.0 months, $p=0.012$). AA type amyloidosis had a relative reduction in the risk of death of 94.1% compared to other amyloidosis, with a Hazard Ratio of 0.059, CI 95% (0.006-0.586). **Conclusions:** The diagnosis of amyloidosis is infrequent in area II of SMS, with a clinical profile dominated by AL and high early mortality. A multidisciplinary approach strategy could improve the diagnostic capacity of other types of amyloidosis and the prognosis of these patients.

Descriptors: Systemic amyloidosis. Epidemiology. AA amyloidosis. AL amyloidosis. ATTR.

1. INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad rara en la que ciertas proteínas plegadas de manera anormal se agregan en forma de fibrillas amiloides insolubles que se depositan en los tejidos provocando el deterioro de la estructura y función de múltiples órganos. La clasificación de la amiloidosis se basa en el tipo de proteína precursora, de las cuales, las cadenas ligeras de inmunoglobulina, la transtirretina (TTR) y la proteína amiloide A sérica (SAA) son las más comunes.

En la práctica clínica, la clase de amiloidosis sistémica más frecuente hasta hace pocos años era la amiloidosis de cadenas ligeras (AL) asociada con discrasia de células plasmáticas, mieloma múltiple o trastorno linfoproliferativo. Otras clases menos frecuentes eran la amiloidosis por proteína amiloide A sérica (AA), la amiloidosis hereditaria por variante de transtirretina (ATTRv) o la amiloidosis por transtirretina de tipo salvaje (ATTRwt), anteriormente denominada amiloidosis sistémica senil. Sin embargo, los avances en el diagnóstico no invasivo y la considerable difusión de la enfermedad, antes no reconocida, ha resultado en un aumento sustancial en el diagnóstico de la ATTRwt, que se estima en la actualidad como el tipo más común de amiloidosis ^{1 2}.

En las últimas décadas asistimos a una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes con amiloidosis, impulsada por un mayor conocimiento del proceso de la enfermedad y la aparición de terapias emergentes que ralentizan su progresión, reducen las hospitalizaciones y mejoran la calidad de vida y la supervivencia. Entre ellos se encuentran los silenciadores génicos, patisirán e inotersén, y el estabilizador de la TTR, tafamidis. Sin embargo, y a pesar de los importantes avances en el diagnóstico y tratamiento, el pronóstico de la amiloidosis sistémica sigue siendo malo en casos con daño orgánico avanzado, debido a la falta de terapias dirigidas directamente a las fibrillas amiloides ya depositadas.

El mayor desafío en la amiloidosis es el reconocimiento temprano y el diagnóstico preciso de la enfermedad, para lo cual resulta imprescindible que los profesionales sanitarios conozcan las presentaciones clínicas comunes que

sugieren amiloidosis y se pongan en marcha los dispositivos necesarios para dar una respuesta rápida y eficaz tanto diagnóstica como terapéutica.

1.1. Justificación

El reconocimiento precoz de los signos y síntomas que llevan al diagnóstico de amiloidosis en una población determinada es vital para que las nuevas opciones terapéuticas tengan un efecto significativo en la supervivencia. Con dicha motivación, este estudio pretende hacer una aproximación sobre los tipos de amiloidosis más frecuentes en el área II del SMS, sus manifestaciones clínicas de inicio y factores demográficos relacionados, en un periodo amplio de estudio (10 años).

Esperamos que el análisis de los datos recogidos aporte información que permita optimizar el diagnóstico precoz de los pacientes con amiloidosis y sirva como base para considerar la creación de una *Unidad Multidisciplinar para el Estudio y Seguimiento de la Amiloidosis* en el Área II del Servicio Murciano de Salud. Esta Unidad permitiría unificar el manejo de la amiloidosis entre los diferentes profesionales implicados y coordinar medidas para mejorar los resultados clínicos.

1.2. Marco teórico

La amiloidosis es un trastorno heterogéneo, desencadenado por diversos mecanismos, con diferentes fenotipos clínicos, tropismos orgánicos, pronósticos y tratamientos. La incidencia de la enfermedad varía según el tipo de amiloidosis y el período de tiempo analizado. En el caso de la amiloidosis AL, se estima una incidencia actual de aproximadamente 12 casos por millón de personas/año, con una prevalencia de 30.000 a 45.000 casos en los EE. UU. y la Unión Europea. La incidencia de la amiloidosis ATTRv es de 0,3 casos por millón de personas/año, con una prevalencia estimada de 5,2 casos por millón, mientras que la ATTRwt tiene una prevalencia estimada de 155 a 191 casos por millón de personas³. Sin embargo, es un hecho globalmente aceptado que todas las formas de amiloidosis están infradiagnosticadas⁴.

1.2.1. Patogénesis

Las proteínas amiloides se caracterizan por un mal plegamiento desde la configuración helicoidal α nativa hasta la hoja plisada β resistente a la proteólisis. La incapacidad para degradar estas proteínas da como resultado el depósito extracelular de amiloide^{5 6}, y se conocen al menos 38 proteínas capaces de producir depósitos de amiloide en humanos⁷. Cualquier órgano del cuerpo puede desarrollar depósitos amiloides, que son producidos localmente por las células de los tejidos mucosos, cutáneos o glandulares. En la amiloidosis sistémica, las proteínas amiloidógenas se producen en un lugar distante, como la médula ósea en la amiloidosis AL, y se depositan en órganos anatómicamente separados, como el corazón, los riñones, el hígado o el sistema nervioso^{7, 2}.

Existen 18 tipos diferentes de amiloidosis sistémica y 22 formas localizadas⁸. La nomenclatura de las proteínas de la subunidad amiloide incluye la letra "A", seguida de la abreviatura del nombre de la proteína precursora. Las formas principales incluyen:

- **Amiloide AL:** se debe al depósito de proteína derivada de fragmentos de cadena ligera de inmunoglobulina monoclonal. Generalmente es causado por una discrasia de células plasmáticas, pero puede ocurrir en asociación con mieloma múltiple o, con menos frecuencia, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma no Hodgkin o leucemia linfocítica crónica.
- **Amiloide ATTR:** puede presentarse como ATTRwt con miocardiopatía asociada al envejecimiento (antigua amiloidosis senil sistémica) o como ATTRv. Se conocen al menos 10 tipos hereditarios de amiloidosis sistémica. La variación de secuencia más común en todo el mundo se presenta con neuropatía periférica (ATTR V30M), con 2 focos endémicos en España en Mallorca y en Valverde del Camino (Huelva). Otras mutaciones conocidas son la ATTR T60A, común en EE.UU., y la ATTR V122I, en personas de raza negra, ambas con fenotipo de miocardiopatía dominante.
- **Amiloidosis AA:** es una posible complicación de enfermedades crónicas en las que existe una inflamación continua o recurrente dando como resultado una producción sostenida de proteína amiloide A sérica, como la artritis reumatoide, la espondiloartritis o la enfermedad inflamatoria intestinal;

infecciones crónicas (bronquiectasias, urosepsis, tuberculosis...) o enfermedades autoinflamatorias como la fiebre mediterránea familiar.

- **Otros tipos de amiloidosis:** la amiloidosis relacionada con la diálisis, amiloide asociado a la enfermedad de Alzheimer, amiloide específico de órgano (como la piel, los ojos, el corazón, el páncreas y el tracto gastrointestinal o genitourinario, dando como resultado síndromes específicos), y otros menos conocidos como la amiloidosis asociada a la quimiotaxina 2 derivada de células leucocitarias (LECT2) o la amiloidosis derivada de la apolipoproteína A-IV⁸.

1.2.2. Manifestaciones clínicas: ¿Cuándo sospechar amiloidosis?

Hay un amplio espectro de manifestaciones clínicas y a menudo se presenta con síntomas inespecíficos como fatiga o pérdida de peso. A medida que la enfermedad progresa, los síntomas pueden reflejar la disfunción de los órganos afectados⁶ (Tabla 1), comúnmente el corazón, los riñones, el sistema nervioso, el hígado y el tracto gastrointestinal. Algunos tipos suelen causar síntomas en un órgano predominante, como amiloidosis ATTRw y el corazón. Otros tipos tienden a presentarse con afectación multiorgánica, como la amiloidosis AL⁷.

El diagnóstico temprano de amiloidosis se basa en un alto índice de sospecha ante una serie de signos y síntomas que se denominan “**banderas rojas**”⁸:

- Manifestaciones no-órgano específicas como pérdida de peso, anorexia o fatiga.
- Infiltración de tejido visible: macroglosia, hematomas, fragilidad cutánea, piel engrosada o distrofia ungueal.
- Proteinuria con o sin síndrome nefrótico no diabético.
- Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada, particularmente si hay características restrictivas.

- Síndrome del túnel carpiano y/o neuropatía periférica progresiva con síntomas sensoriales distales, como entumecimiento, parestesia y disestesias en "guante y calcetín".
- Características de disfunción autonómica que incluyen estreñimiento y/o diarrea, hipotensión ortostática, disfunción eréctil, sudoración o retención urinaria.
- Hepatoesplenomegalia inexplicable sin anomalías en las imágenes.

1.2.3. Diagnóstico

El diagnóstico de la amiloidosis sistémica se realiza mediante la documentación histológica con la tinción rojo Congo en grasa abdominal, glándulas salivares accesorias u órgano afectado. También mediante el cuadro clínico consistente y plasmocitos clonales en la médula ósea o bioquímica con cadenas ligeras libres y la relación alterada entre éstas. El 99% de los pacientes con amiloidosis AL tienen alguna forma de alteración de inmunoglobulinas,⁴. La biopsia de médula ósea demostrará depósitos de amiloide en el 57% de los pacientes.

El diagnóstico de la amiloidosis cardíaca ATTR se sospecha por ecocardiograma y se confirma con una gammagrafía con 99mTc-PYP o 99mTc-DPD. La biopsia no es necesaria si no se detectan una gammapatía monoclonal o una cadena ligera de inmunoglobulina asociada que sugiera AL. En los pacientes con amiloidosis ATTR confirmada por gammagrafía, es necesario realizar pruebas genéticas para excluir una variante heredada de ATTR mediante la secuenciación de la reacción en cadena de la polimerasa del gen TTR.

En los casos de gammagrafía positiva y una anomalía en la cadena ligera de la inmunoglobulina, actualmente se recomienda la biopsia de tejido para identificar el tipo de sustancia amiloide por espectroscopia de masas.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

El **objetivo principal** de este estudio es analizar la casuística de los pacientes con amiloidosis diagnosticados entre 2012 y 2022 en el área de atención sanitaria correspondiente al Hospital General Universitario Santa Lucía - Complejo Hospitalario de Cartagena (Murcia).

2.2. Objetivos Específicos

- Describir las características demográficas, manifestaciones clínicas y exploraciones complementarias que llevaron al diagnóstico en función del subtipo de amiloidosis.
- Conocer los resultados en términos de mortalidad y situación actual de los pacientes diagnosticados de amiloidosis en el área II en los últimos años.
- Analizar el consumo de recursos en ingresos y consultas hospitalarias de diferentes especialidades médicas, para valorar la idoneidad de un abordaje interdisciplinar.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

- Tipo de estudio: se trata de un estudio unicéntrico, descriptivo, transversal y retrospectivo, en el que se analiza una serie de pacientes consecutivos con diagnóstico de amiloidosis.
- Población a estudio: la población de estudio son pacientes con diagnóstico de amiloidosis. El estudio se realiza en el área II de salud de la región de Murcia (Cartagena), con una población de 289.512 habitantes (año 2021), y cuyo centro hospitalario de referencia es el Complejo Hospitalario de Cartagena, conformado por el Hospital General Universitario Santa Lucía y el Hospital del Rosell. Por tratarse de una enfermedad rara, es posible que se incluyan pacientes pertenecientes al área VIII, que tienen al Hospital de Cartagena como área de referencia para determinadas especialidades y patología complejas.
- Periodo de estudio: desde enero de 2012 hasta diciembre de 2022.
- Método de muestreo: no probabilístico, secuencial. La selección de los pacientes se realiza revisando la base de datos del Servicio de Anatomía Patológica y el CMBD facilitado por el Servicio de Documentación Clínica del hospital, que incluye la codificación de todos los pacientes hospitalizados en el periodo de estudio.

3.2. Criterios de inclusión y de exclusión:

Criterios de inclusión

- Se incluyen todos los pacientes consecutivos de ambos sexos, con edad mayor o igual a 18 años, diagnosticados de amiloidosis desde enero de 2012 hasta diciembre de 2022.
- Para el diagnóstico de amiloidosis se requería una prueba histológica de positividad de rojo Congo en al menos un órgano.
- Para el diagnóstico de cardiomiopatía ATTR se acepta la ausencia de prueba histológica y se realiza sobre la base de imágenes positivas en la

gammagrafía con ^{99m}Tc -PYP, en ausencia de discrasia de células plasmáticas.

- La amiloidosis hereditaria se estableció mediante secuenciación genética utilizando ADN extraídos de sangre total.

Criterios de exclusión:

- Se excluyen los casos en los que no haya posibilidad de recoger un mínimo de las variables que son objeto del estudio.

3.3. Variables analizadas.

- Variables demográficas: sexo y edad al diagnóstico.
- Variables clínicas relacionadas con la amiloidosis: tipo de amiloidosis (AL, ATTRwt, ATTRv, AA), enfermedad relacionada y manifestación clínica inicial, método y fecha del diagnóstico, supervivencia (vivo vs fallecido) y fecha del *éxitus*.
- Recursos: número de ingresos por causas relacionadas con la amiloidosis y número total de especialidades que han atendido o atienden al paciente en régimen de consultas externas por dicho motivo.

3.4. Fuentes de información.

Se realizaron búsquedas en Medline y PubMed, utilizando los términos de búsqueda: SYSTEMIC AMYLOIDOSIS, EPIDEMIOLOGY, AL AMYLOIDOSIS, AA AMYLOIDOSIS TRANSTHYRETIN, ATTR AMYLOIDOSIS.

3.5. Análisis estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo de la población, expresando las variables categóricas como frecuencia (n) y tanto por ciento (%). La normalidad de las variables continuas se analizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas que no siguen una distribución normal se muestran como mediana y rango intercuartílico con percentiles 25 y 75 (Q1-Q3). El análisis univariante de los datos cuantitativos se realizó mediante la prueba de Kruskal-Wallis para más de dos grupos. Para el análisis de las variables

cualitativas se utilizaron la prueba del Chi cuadrado y el test exacto de Fisher. Por último, se ejecutó un modelo de regresión de Cox para analizar la mortalidad teniendo en cuenta el tipo de amiloidosis, sexo, edad al diagnóstico y seguimiento en el tiempo de los pacientes. La tasa de riesgo se expresa como *Hazard Ratio* (HR) con IC del 95%. Los pacientes con subtipo de amiloidosis no concluyente fueron excluidos de los análisis comparativos entre los subgrupos. El nivel de significación estadística se fijó según los estándares en un valor de p inferior a 0,05. El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS Statistics versión 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp.).

3.6. Consideraciones éticas y autorización

- Protección de datos personales: el estudio ha sido realizado de acuerdo con las normativas de los estudios epidemiológicos con respeto absoluto de la confidencialidad de los pacientes. El contenido de las bases de datos no ha sido utilizado para fines diferentes a los del propio estudio. Los datos identificativos recogidos para el estudio fueron identificados mediante un código, y sólo los investigadores del estudio pueden relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica.
- Por tratarse de un estudio retrospectivo de una serie histórica, no fue preciso obtener consentimiento informado de los pacientes.
- Aprobación del estudio: el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud, con fecha 28/02/2023.

4. RESULTADOS

Se recogieron un total de 126 pacientes con amiloidosis: 24 casos (19%) con amiloidosis AL, 7 casos (5.6%) con AA, 16 casos (12.7%) con ATTR y un total de 79 casos (62.7%) con otros tipos de amiloidosis, que incluye a 6 pacientes en los que se había establecido el diagnóstico de amiloidosis sin conocer el tipo proteína depositada y 73 casos con diagnóstico de amiloidosis localizada (55 pacientes con probable angiopatía cerebral amiloide, 1 paciente con diagnóstico histológico y genético de amiloidosis cerebral con demencia por priones, enfermedad de Gersmann-Straussler-Scheinker, y 17 pacientes con amiloidosis cutáneas localizadas).

Los pacientes con probable angiopatía amiloide cerebral fueron excluidos del análisis siguiente por tratarse de una enfermedad localizada, sin repercusión sistémica y sin confirmación histológica. También se excluyeron los pacientes con lesiones cutáneas primarias sin repercusión sistémica y el único paciente con enfermedad de Gersmann-Straussler-Scheinker, porque su etiopatología es distinta de las amiloidosis sistémicas.

A continuación, se presentan los datos de los 53 pacientes restantes, 39 hombres (73.6%) y 14 mujeres (26.4%), con una mediana de edad al diagnóstico de 76 años (RIC 14).

4.1. Tipo de amiloidosis y enfermedad relacionada

Encontramos un total de 24 amiloidosis AL (45.3%), 7 AA (13.2%) y 16 ATTR (30.2%). Otros 6 casos tenían enfermedad sistémica con amiloidosis confirmada por la presencia de depósitos Rojo Congo positivos, pero no se pudo filiar el tipo de amiloidosis por no disponer del resultado del estudio inmunohistoquímico. En ninguno de los casos analizados se completó el estudio de la amiloidosis por espectroscopia de masas (Tablas 2 y 3).

Los datos sobre el sexo y la edad al diagnóstico en cada uno de los tipos de amiloidosis se muestran en la Tabla 4. En los grupos de AL, AA y ATTR predominó el sexo masculino con un porcentaje que oscila entre el 71.4 (AA) y el 81.3% (ATTR).

Los más jóvenes al diagnóstico fueron los pacientes con AA, con una mediana de 62 años (RIC 29), y los de mayor edad fueron las ATTR, con una mediana de 80 años (RIC 11). La diferencia entre ambos resultó estadísticamente significativa ($p=0.006$) (Tabla 4 y Figura 2).

Entre los 24 casos de amiloidosis AL, 14 pacientes tenían un diagnóstico asociado de mieloma múltiple (56.3% del total de AL), 9 discrasias de células plasmáticas (37.5%) y 1 macroglobulinemia de Waldenström (4.2%).

De los 16 pacientes con ATTR, 15 (93.75%) tenían una amiloidosis cardíaca senil o wild type, y en 1 caso se diagnosticó una ATTR mutada.

En los 7 casos detectados de AA, la enfermedad asociada resultó ser una artritis reumatoide en 4 casos, una espondilitis anquilosante en 1 caso, una enfermedad autoinflamatoria en otro caso (fiebre mediterránea familiar) y una enfermedad renal primaria en el caso restante.

La amiloidosis debutó clínicamente con afección cardíaca en 23 pacientes (43.4%) y renal en 22 (41.5%) en forma de síndrome nefrótico en la mayoría de los casos (Tabla 4).

4.2. Método diagnóstico

El diagnóstico se realizó mediante biopsia en el 66% de los casos (35 pacientes): 14 renales (40%), 10 en grasa abdominal (28.8%), 6 en mucosa rectal (17.1%). Otras biopsias se realizaron en pulmón (2), médula ósea (1), intestino (1) e hígado (1) (Tabla 4).

12 de las 16 amiloidosis ATTR se diagnosticaron por gammagrafía ^{99m}Tc -DPD, 1 por RM cardíaca y 1 por estudio genético (mutación heterocigótica Gly26SER (G26S, c76 G>A) exón 2 gen TTR). En otro caso, la paciente había sido diagnosticada en otro país y no aportaba información sobre el método diagnóstico. Un último caso de ATTR tenía un ecocardiograma y espectro clínico de amiloidosis senil, sin que fuera posible realizar la gammagrafía antes de fallecer durante el ingreso (Tabla 4).

4.3. Ingresos y consultas

La mediana de ingresos fue de 2 en el periodo analizado (RIC 3), con un máximo de 10 ingresos (Tabla 4). No existen diferencias en el número de ingresos entre los distintos tipos de amiloidosis.

La mediana de especialidades implicadas en el seguimiento de la amiloidosis en el periodo estudiado fue de 2 para el conjunto de los pacientes, con un máximo de hasta 5 especialidades: 28 pacientes tenían seguimiento en consultas de Hematología (52.8%), 26 pacientes en Cardiología (49.1%), 23 en Nefrología (43.4%), 9 en Medicina Interna (17.0%), 8 en Reumatología (15.1%), 3 en Digestivo (5.7%), 3 en Neurología (5.7%) y 2 en Geriátrica (3.8%); 7 pacientes fueron seguidos además por otras especialidades (13.2%) (Figura 1). El tipo de amiloidosis con mayor número de especialistas en su seguimiento fueron las AA, con una mediana de 3 especialistas (RIC 2), $p < 0,007$ (Tabla 4).

4.4. Mortalidad: Modelo de regresión de Cox.

La tasa de *éxitus* en nuestro grupo de pacientes durante el periodo estudiado fue del 66% (35 pacientes). La mediana de edad en el momento de fallecer fue de 79 años (RIC 71-84), con una mediana de tiempo desde el diagnóstico de la amiloidosis hasta el fallecimiento de 13 meses (RIC 27) para la serie global. La mortalidad con mayor edad se produjo en las ATTR con una mediana de 82 años (RIC 9), pero sin diferencias significativas entre los tipos de amiloidosis. La menor supervivencia desde el diagnóstico corresponde a las AL (mediana de 5 meses con RIC 2-14), y la más larga a las ATTR (mediana de supervivencia de 33 meses, RIC 27), con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.012$) (Tabla 4 y Figura 3).

A continuación, se realizó un modelo de regresión de Cox para analizar la probabilidad de muerte en función de las variables de riesgo: tipo de amiloidosis, edad en el momento del diagnóstico y sexo, durante el tiempo de evolución desde el diagnóstico. El modelo obtenido resultó significativo con un buen ajuste (Ómnibus $p=0,002$) y muestra que, durante el tiempo de seguimiento, la amiloidosis AA tuvo una reducción relativa del riesgo de muerte de 94.1% respecto a otras amiloidosis, con un *Hazard Ratio* de 0.059, IC95% (0.006-

0.586). Ni la edad ni el sexo resultaron factores predictores independientes de mortalidad (Tabla 5 y Figura 5).

5. DISCUSIÓN

En este trabajo presentamos la casuística de los pacientes con amiloidosis sistémica diagnosticadas en un hospital regional de tercer nivel, a través de los datos obtenidos del registro de biopsias en el Servicio de Anatomía Patológica y el CMBD hospitalario, en un periodo 10 años (2012-2022). Durante este tiempo se registraron un total de 53 casos de amiloidosis sistémica, de las que el 45.3% corresponden a AL, el 30.2% a ATTR y el 13.2% a AA. Aunque la serie de pacientes ha resultado mucho menor de lo esperado, hay que señalar que es altamente probable que el número de pacientes y la proporción entre los distintos tipos de amiloidosis no refleje la prevalencia real de la enfermedad en el área de referencia del Complejo Hospitalario de Cartagena. El tipo de muestreo utilizado ha impedido detectar a pacientes con los subtipos de amiloidosis que no requieren estudio histológico para su diagnóstico y que precisaron ingreso hospitalario en el periodo de estudio. Teniendo en cuenta este sesgo de selección, no podemos descartar que la frecuencia de ATTRwt con afectación cardiológica diagnosticada por gammagrafía, o la ATTRv con afectación neurológica y diagnóstico genético, sea mayor que la descrita.

En cualquier caso, y teniendo en cuenta otras series publicadas, el número de pacientes con AL es inusualmente escaso y puede reflejar un problema de infradiagnóstico. En un estudio epidemiológico publicado en 2020 en la prestigiosa revista NEJM⁹ con 11.006 pacientes diagnosticados de amiloidosis en el Reino Unido durante el período comprendido entre 1987 y octubre de 2019, encontraron que el número de casos de amiloidosis aumentó en un 670% desde el período 1987-1999 hasta el período 2010-2019. La amiloidosis sistémica AL fue el tipo más frecuente y representó el 55% de todos los casos. En este grupo de pacientes la supervivencia aumentó de una mediana de 18 meses entre los diagnosticados antes de 2005 a más de 5 años en la última década. Los cambios más notables durante el periodo estudiado fueron la disminución de los casos de amiloidosis AA sistémica (del 13% de todos los casos de amiloidosis diagnosticados antes de 2010 al 3% en el período 2016-2019), y el aumento en casos de amiloidosis ATTRwt. Los autores explican la casi desaparición de la amiloidosis AA por el éxito de los tratamientos biológicos en el control de una variedad de trastornos inflamatorios crónicos. Sin embargo,

la incidencia de amiloidosis ATTRwt aumentó al menos del 3% de todos los casos en el período 1987-2009 al 14% en el período 2010-2015 y al 25% en los últimos 4 años. Esta incidencia creciente refleja la conciencia cada vez mayor de la amiloidosis y el reconocimiento del papel de las imágenes cardíacas diagnósticas, como la resonancia magnética cardíaca y la gammagrafía ósea realizadas con el uso de agentes como el pirofosfato de tecnecio-99.

Esta tendencia se aprecia también en un extenso análisis sobre 3987 casos nuevos de amiloidosis registrados en un centro de referencia de Boston entre 1990 y 2018¹⁰. La amiloidosis AL disminuyó del 77% al 50% de los casos nuevos, mientras que la amiloidosis ATTR aumentó del 12% al 16% y al 29%, principalmente debido a más diagnósticos de amiloidosis ATTRwt y ATTRv.

En otro estudio retrospectivo que examinó los cambios epidemiológicos en la amiloidosis diagnosticada durante un período de 20 años (enero de 2000 a diciembre de 2019) en un centro de referencia terciario para amiloidosis de Florencia (Italia)¹¹, encontraron que la ATTRwt no se reconoció antes de 2009, pero representó, con mucho, la etiología más común al final del período de observación, alcanzando un 73% de todos los diagnósticos en 2019. Con un total de 654 pacientes consecutivos, la distribución por tipo de amiloidosis fue: 274 (42%) ATTRwt, 68 (10%) variante genética de amiloidosis ATTRv, 281 (43%) amiloidosis AL y 31 (5%) amiloidosis AA, siendo también en esta serie un diagnóstico residual a lo largo de todo el período examinado.

El perfil de los pacientes analizados en este trabajo sigue un patrón diferenciado en algunos aspectos significativos que se corresponde con otras grandes series publicadas^{9,11}: los pacientes con ATTR fueron los más ancianos al diagnóstico y los que tuvieron una mayor mediana de supervivencia desde el diagnóstico y los casos de AA fueron los más jóvenes al diagnóstico y los que tuvieron menos riesgo de muerte, con una reducción significativa del riesgo de muerte del 96%.

La tasa de éxitus de la serie global a lo largo del estudio fue del 66%, sin diferencias entre los 3 tipos de amiloidosis, siendo los pacientes con AL los que mostraron menor mediana de supervivencia cifrada en 5 meses con RIC 2-14. Estos datos son similares a los encontrados en el registro nacional de pacientes

con amiloidosis (RAMYD), un estudio multicéntrico realizado en 2014 por la Sociedad Española de Medicina Interna¹² sobre un total de 612 pacientes con edad media al diagnóstico de 64 años. La mortalidad de los pacientes con amiloidosis alcanzó a 2/3 de pacientes. De acuerdo con la clasificación de las amiloidosis, la mayor tasa de mortalidad se observó en los pacientes con amiloidosis AL (77% vs 57% en el resto de las amiloidosis, $p < 0,001$), y las menores tasas en la TTR (47% vs el 68%) y en otros tipos de amiloidosis (40% vs 66%, $p < 0,001$).

Las últimas décadas han traído avances considerables en el diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis sistémica de cadenas ligeras (AL). En el estudio previamente mencionado realizado por Staron et al.¹³ en 2337 personas con amiloidosis AL remitidas al Centro de Amiloidosis de la Universidad de Boston, la mortalidad global durante el tiempo de estudio entre 1990 y 2018 fue del 71%. La mortalidad a los seis meses disminuyó con el tiempo del 23% al 13%.

Con respecto a la mortalidad, hay que puntualizar que la tasa del 66% debe estar sobreestimado la mortalidad real de todas las amiloidosis prevalentes en el área de estudio, puesto que como ya hemos comentado, no se han incluido los casos con amiloidosis que no han requerido ingreso hospitalario, a las que se le asume menor gravedad y consecuentemente menor mortalidad.

Existen otras limitaciones que deben ser tenidas en cuenta al analizar los resultados de nuestro trabajo. Una de las más importantes es el tamaño muestral reducido que podemos interpretar como sesgo de muestro como ya hemos comentado previamente, sin que podamos descartar un problema de infradiagnóstico de las amiloidosis en el área de referencia. Por otro lado, se trata de un estudio unicéntrico, y retrospectivo, con datos obtenidos del registro de historias clínicas, en los que la información resulta difícil de obtener en algunos casos. Para acabar, hay que destacar la imposibilidad de hacer una clasificación por el tipo de sustancia amiloide depositadas, puesto que en ninguno de los estudios histológicos evaluados se realizó estudio inmunohistoquímico ni espectrometría de masas.

Por último, y a la luz de los resultados obtenidos, habría que valorar si un enfoque multidisciplinar con una atención integral y coordinada podría mejorar

los resultados en el manejo de la amiloidosis sistémica. La implicación de especialistas de diferentes disciplinas, como cardiólogos, nefrólogos, internistas, neurólogos y hematólogos, se reconoce como una estrategia efectiva de abordar la naturaleza multisistémica de la enfermedad y proporcionar un tratamiento personalizado para cada paciente. Además, el trabajo en equipo y la comunicación entre los especialistas pueden mejorar la toma de decisiones clínicas y optimizar el uso de recursos. En este sentido, la creación del Registro Regional de Pacientes con Amiloidosis, actualmente en proceso de desarrollo en la Región de Murcia, servirá para conocer la incidencia real de la enfermedad y para crear redes de profesionales que puedan compartir su conocimiento, introducir mejoras en el proceso diagnóstico y avanzar en la detección precoz de los distintos tipos de amiloidosis.

6. CONCLUSIONES

- El diagnóstico de amiloidosis sistémica ha resultado infrecuente en el periodo analizado, al menos con las herramientas de búsqueda empleadas en este estudio.
- La AL fue el tipo de amiloidosis más frecuente (45.3%), seguido de cerca por la ATTR (30.2%) y a distancia por la AA (13.2%).
- Las principales manifestaciones de inicio fueron cardíaca y renal, y el diagnóstico se realizó por estudio histológico en el 66% de los casos.
- La mediana de especialidades implicadas en el seguimiento ambulatorio de los pacientes fue de 2, con un máximo de hasta 5 especialidades.
- La tasa de *éxitus* ha resultado elevada, con un 66% de fallecidos en el periodo de tiempo estudiado, y una mediana de supervivencia desde el diagnóstico de 13 meses.
- Los pacientes con AL tienen una supervivencia significativamente más corta, con una mediana de 5 meses.
- Los pacientes con amiloidosis ATTR son los de mayor edad al diagnóstico, con una mediana de 80 años y tienen mejor pronóstico que los AL, con una mediana de supervivencia de 33 meses tras el diagnóstico.
- Los pacientes con amiloidosis AA son los más jóvenes en el momento del diagnóstico, y los que requirieron seguimiento por mayor número de especialistas.
- El tipo de amiloidosis AA resultó ser un predictor independiente de menor riesgo de muerte, con una reducción del 96%.
- Una estrategia de abordaje multidisciplinar podría mejorar la capacidad diagnóstica y el pronóstico de los pacientes con amiloidosis.

7. REFERENCIAS

1. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987–2019. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1567–8.
2. Zampieri M, Nardi G, Del Monaco G, Allinovi M, Gabriele M, Zocchi C, et al. Changes in the perceived epidemiology of amyloidosis: 20 year-experience from a Tertiary Referral Centre in Tuscany. *Int J Cardiol*. 2021 Jul 15;335:123–7.
3. Szor RS, Fernandes F, Lino AMM, Mendonça LO, Seguro FS, Feitosa VA, et al. Systemic amyloidosis journey from diagnosis to outcomes: a twelve-year real-world experience of a single center in a middle-income country. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):1–10.
4. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020 Jul 7; 324:79–89.
5. Picken MM. Current Understanding of Systemic Amyloidosis and Underlying Disease Mechanisms. *Am J Cardiol* 2022;185:S2–10.
6. Taylor MS, Sidiqi H, Hare J, Kwok F, Choi B, Lee D, et al. Current approaches to the diagnosis and management of amyloidosis. *Intern Med J*. 2022 Dec 7;52(12):2046–67.
7. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med*. 2021 Mar; 289: 268–92.
8. Gorevic PD. Overview of amyloidosis. Lachmann HJ, Seo P, editors. In: *UpToDate* (last updated Jul 01, 2022).
9. Ravichandran S, Lachmann HJ, Wechalekar AD. Epidemiologic and Survival Trends in Amyloidosis, 1987–2019. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1567–8.

10. Staron A, Connors LH, Ruberg FL, Mendelson LM, Sanchorawala V. A new era of amyloidosis: the trends at a major US referral centre. *Amyloid*. 2019;26(4):192–6.
11. Zampieri M, Nardi G, Del Monaco G, Allinovi M, Gabriele M, Zocchi C, et al. Changes in the perceived epidemiology of amyloidosis: 20 year-experience from a Tertiary Referral Centre in Tuscany. *Int J Cardiol*. 2021 Jul 15;335:123–7.
12. Brito-Zerón P, Jordana R, Fernández Martín J, Real de Asúa D, Muñoz Beamud F, Martínez Valle G, et al. IF-86. - Influencia de las enfermedades asociadas y la afectación de órganos vitales en la mortalidad de la amiloidosis sistémica en Medicina Interna: análisis en 612 pacientes (registro RAMYD-GEAS). *Rev Clin Esp*. 2014;214:722.
13. Staron A, Zheng L, Doros G, Connors LH, Mendelson LM, Joshi T, et al. Marked progress in AL amyloidosis survival: a 40-year longitudinal natural history study. *Blood Cancer J*. 2021;11(8):1–10.

ANEXO I. TABLAS

Tabla 1. Síntomas y definiciones de amiloidosis sistémica (Taylor *et al.*, 2022)

Órgano	Signos y síntomas clínicos	Hallazgos típicos en laboratorio e imagen
Corazón	Disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, edema periférico, arritmia (especialmente arritmias)	NT-proBNP \geq 332 ng/L sin insuficiencia renal o fibrilación auricular ECG: derivaciones de las extremidades de bajo voltaje, mala progresión de la onda R en las derivaciones torácicas, alteraciones de la conducción y del ritmo. Eco: aumento del grosor de la pared del VI \geq 12 mm, fracción de eyección conservada, disfunción diastólica a menudo con patrón restrictivo en estudios Doppler, aumento del grosor de la pared libre del VD, agrandamiento biatrial RM: realce difuso subendocárdico con gadolinio, hipertrofia ventricular, FEVI conservada, agrandamiento de las aurículas), anomalías de conducción, bloqueo cardiaco
Riñón	Edema periférico y sobrecarga de volumen	Síndrome nefrótico. Proteínas 24h $>$ 500 mg albúmina predominante
Sistema nervioso periférico	Neuropatía periférica simétrica	NCS estándar: normal en neuropatía de fibras pequeñas o demuestra neuropatía axonal sensitiva, motora o sensoriomotora de fibras grandes
Sistema nervioso autónomo	Hipotensión postural, saciedad precoz, inapetencia, distensión abdominal, pérdida de peso, diarrea y estreñimiento alternantes, disfunción miccional, disfunción eréctil.	
Musculoesquelético y tejidos blandos	Síndrome del túnel carpiano, estenosis del canal espinal lumbar, macroglosia, ronquera vocal, apnea obstructiva del sueño, disartria, glándulas salivales grandes, sequedad de boca, artropatía, claudicación mandibular, hematomas periorbitarios y otros, artropatía, miopatía	Elevación de CK con miopatía Verificación en biopsia directa con síntomas
Tracto gastrointestinal	Saciedad precoz, inapetencia, pérdida de peso, diarrea y estreñimiento alternados, disfagia, distensión abdominal, hemorragia gastrointestinal	Hipoalbuminemia, anemia Verificación en biopsia directa con síntomas
Hígado	Hepatomegalia, saciedad precoz, pérdida de peso significativa no intencionada, trastornos hemorrágicos	Elevación de ALP $>$ 1,5 ULN, hepatomegalia por imagen $>$ 15cm sin ICC
Bazo	Distensión abdominal, saciedad precoz, raramente rotura esplénica espontánea	Frotis de sangre periférica: Cuerpos de Howell-Jolly
Pulmón	Disnea, tos seca	TC: anomalías intersticiales en ausencia de edema pulmonar
Hematológico	Hematomas, equimosis periorbitaria, hemorragias anormales	Prolongación del TP y del TTPA por factor X bajo

ALP: fosfatasa alcalina; APTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; CK: creatinina; TC tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; ECN: estudio de conducción nerviosa; NT-proBNP: propéptido natriurético tipo B N-terminal; TP: tiempo de protrombina; VI: ventrículo izquierdo.

Tabla 2. Tipo de amiloidosis y enfermedad asociada

Tipo de amiloidosis	Frecuencia, n	Porcentaje (%)
AL	24	45.3
Mieloma	14	56.3
Discrasias plasmáticas	9	37.5
Waldenström	1	4.2
AA	7	13.2
Artritis reumatoide	4	57.1
SpA	1	14.3
Autoinflamatoria	1	14.3
Renal primaria	1	14.3
ATTR	16	30.2
Senil-wild type	14	93.75
Mutada	1	6.25
Otra	6	11.3
TOTAL	53	100

SpA: Espondilitis anquilosante.

Tabla 3. Descripción de los casos con amiloidosis no filiada

	Sexo y edad al dx	Afectación clínica	Dx	Gammapatía monoclonal	Enfermedad asociada
Caso 1	Hombre 79 años	Sd. nefrótico	Biopsia renal	NO	NO
Caso 2	Hombre 83 años	Miocardopatía	RM cardíaca	NO	NO
Caso 3	Mujer 85 años	Sd. Nefrótico	Biopsia renal	NO	NO
Caso 4	Mujer 83 años	Disfagia	Biopsia esofágica	NO	Psoriasis. Gota
Caso 5	Mujer 74 años	Sd. nefrótico	Biopsia rectal	NO	NO
Caso 6	Hombre 48 años	Multiorgánico avanzado	Grasa abdominal	NO	Neoplasia recto

Tabla 4. Principales características clínicas, diagnóstico y pronóstico

	AL (n = 24)	AA (n = 7)	ATTR (n = 16)	Otra (n = 6)	p
Datos demográficos					
Varones (n, %)	18 (75.0)	5 (71.4)	13 (81.3)	3 (50.0)	NS
Edad dx (años): mediana (RIC)	74.0 (16.0)	62.0 (29.0)	79.5 (10.5)	80.5 (16.5)	0.008**
Debut clínico					
Cardíaco (n, %)	6	-	16	1	
Renal (n, %)	13	6	-	3	
Neurológico (n, %)	1	-	-	-	
Gastrointestinal (n, %)	-	-	-	1	
Sd. Constitucional	1	1	-	1	
Diagnóstico:					
Biopsia (n)	23	5	-	5	
Gammagrafía Tc99-DPD (n)	-	-	12	-	
Estudio genético (n)	-	-	1	-	
RM cardíaca (n)	-	-	1	1	
Ecocardiograma (n)	1	-	1	-	
No conocido (n)	-	-	1	-	
Localización biopsia:					
Renal (n)	7	5	-	2	
Médula Ósea (n)	1	-	-	-	
Rectal (n)	4	1	-	1	
Grasa abdominal (n)	8	1	-	1	
Tracto GI (n)	-	-	-	1	
Hepática (n)	1	-	-	-	
Pulmón (n)	2	-	-	-	
Recursos hospitalarios					
Nº ingresos: mediana (RIC)	2.0 (3.0)	2.0 (1.0)	2.5 (3.8)	2.5 (2.5)	0.866
Nº especialidades: mediana (RIC)	2.0 (0.75)	3.0 (2.0)	2.0 (1.0)	1.0 (2.3)	0.022**
Supervivencia:					
Exitus (n, %)	18 (75.0)	1 (16.7) 1/6*	11 (68.8)	5 (83.3)	0.011***
Edad al éxitus (años): mediana (RIC)	76.0 (15.5)	74	82.0 (9)	79.0 (24.5)	0.139
Superv-tras-dx (meses): mediana (RIC)	4.5 (12.5)	6	33.0 (37.0)	19.0 (26.0)	0.022**

(*) 1 paciente perdido en el grupo de AA (se desconoce si ha sido éxitus),

(**) Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis

(**) Test χ^2 y exacto de Fisher, analizando cada tipo de amiloidosis en referencia con el conjunto de los restantes

Tabla 5. Modelo de regresión de Cox

Tipo de amiloidosis	HR	95% IC		p
		Inferior	Superior	
AL	0.775	0.266	2.257	0.641
AA	0.059	0.006	0.586	0.016
ATTR	0.381	0.121	1.196	0.098
Sexo	2.372	0.956	5.885	0.062
Edad al diagnóstico	1.028	0.987	1.070	0.181

AL, AA y ATTR se introducen en el modelo como categorías dentro de la variable tipo de amiloidosis, subtipo de referencia: "otras amiloidosis" (HR=1)

Sexo: (1) hombre

HR (Exp (B)) = Hazard Ratio

ANEXO II. FIGURAS

Figura 1. Especialidades implicadas en el seguimiento ambulatorio

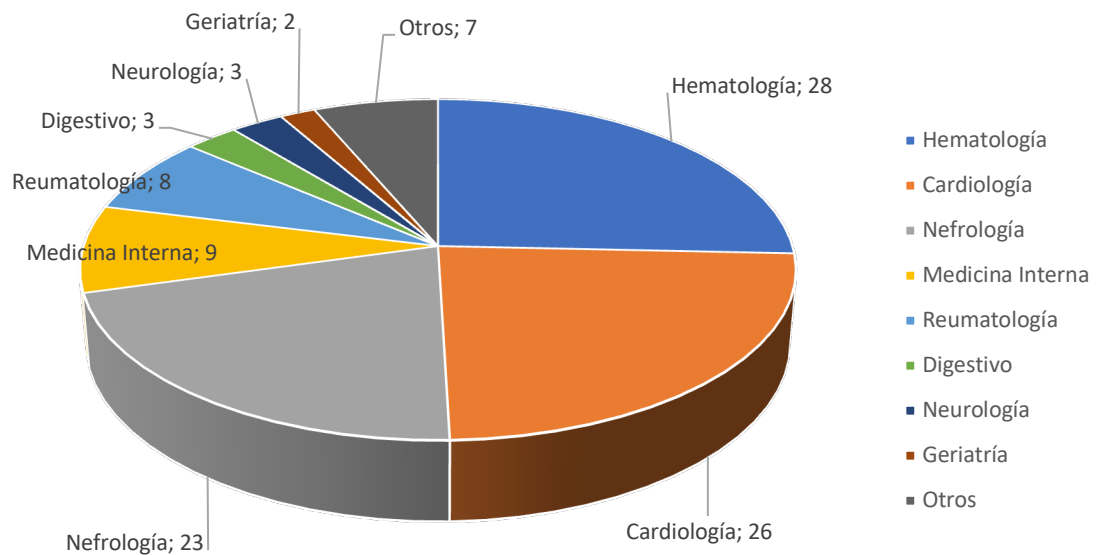


Figura 2. Edad al diagnóstico según tipo de amiloidosis

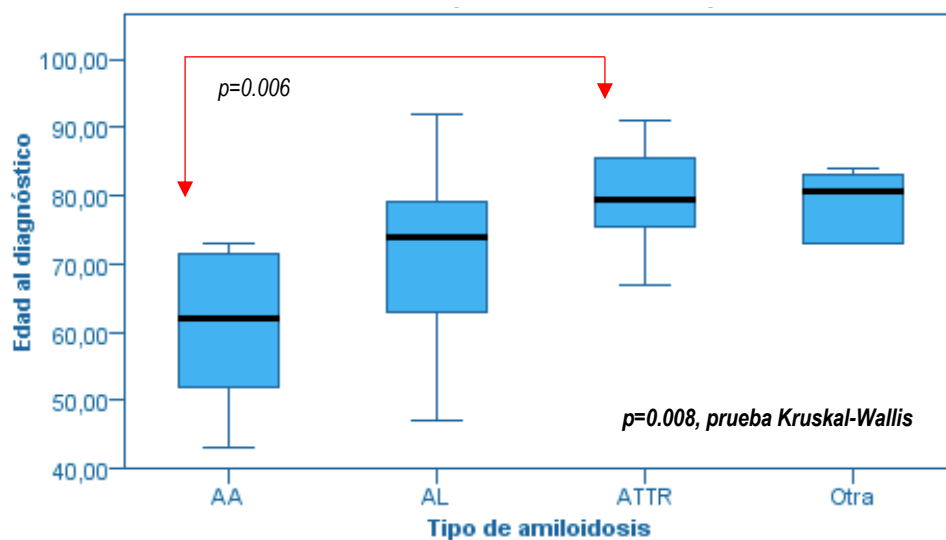


Figura 3. Supervivencia tras diagnóstico (meses) según tipo de amiloidosis

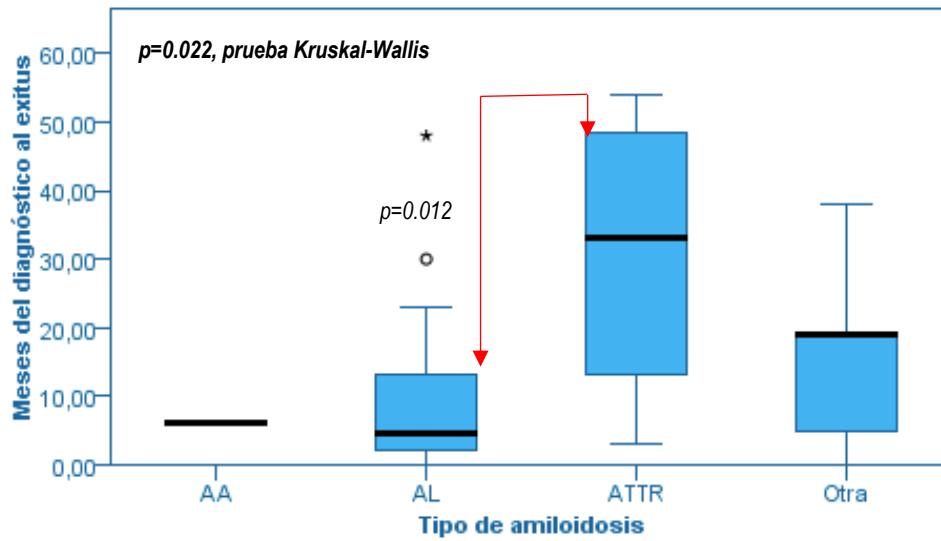


Figura 4. Nº consultas especialidades según tipo de amiloidosis

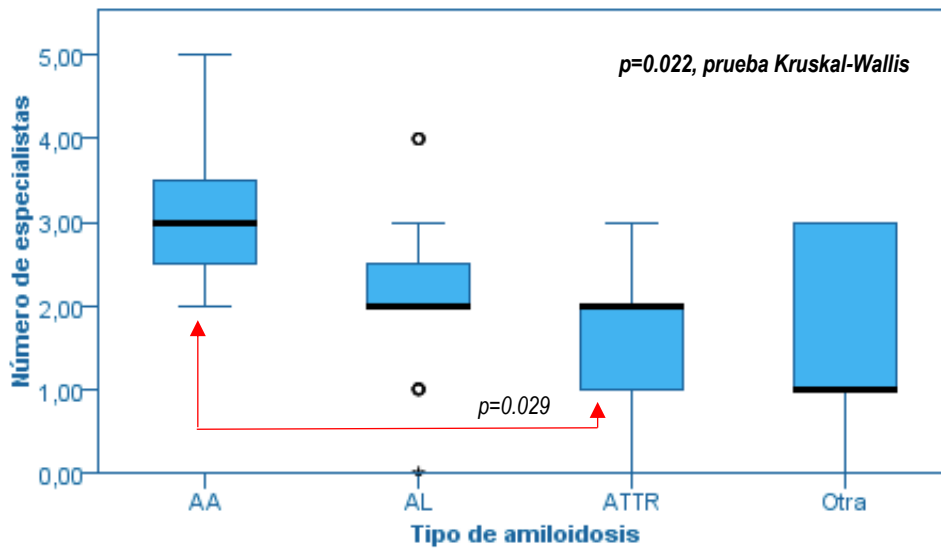
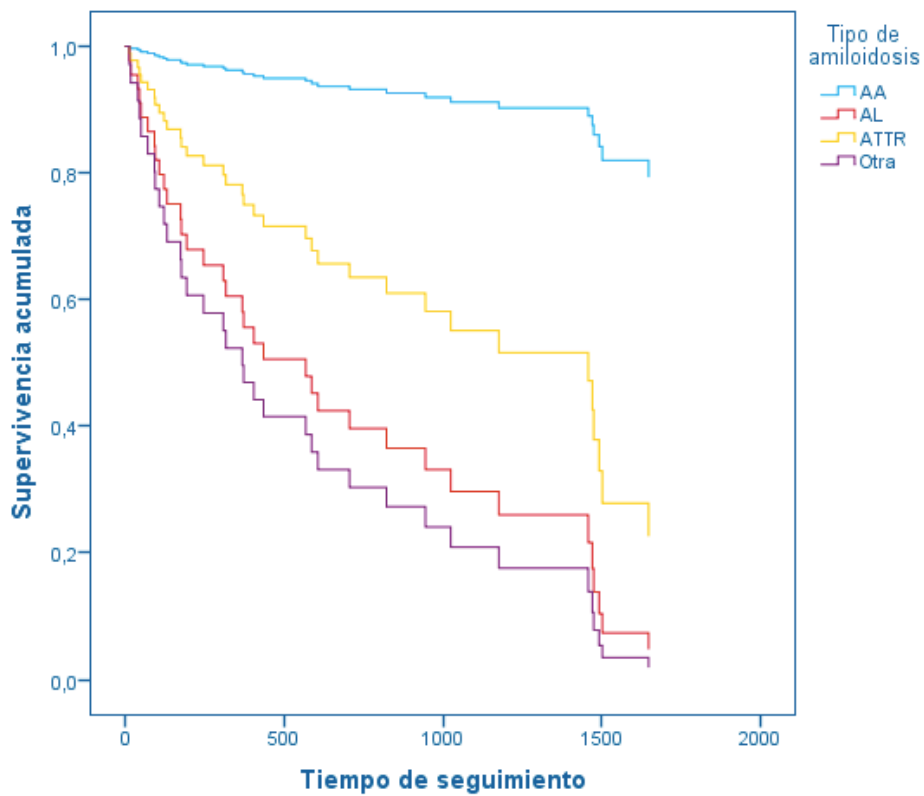


Figura 5. Regresión de Cox
Función de supervivencia según tipo de amiloidosis (días)



ANEXO III. DICTAMEN DEL CEIC



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^a del Rosell, Áreas II y VIII de Salud del Servicio Murciano de Salud

CERTIFICA QUE,

1º El CEI este CEI en reunión celebrada el 28/02/23 ha evaluado la propuesta del Promotor/investigador referida al estudio:

Tipo de estudio: **Observacional**

Cod. Protocolo	Nº EudraCT
TFG_AMILOIDOSIS_RODENAS	No procede
Análisis del perfil clínico y evolutivo de la amiloidosis en un hospital de tercer nivel.	
Protocolo	Vs.1 de enero-2023
HIP	--
Promotor:	--

Evaluando los aspectos del estudio requeridos por la legislación vigente:

- La realización del estudio en el Área II/VIII de salud es pertinente.
- El estudio cumple con los requisitos reglamentarios correspondientes al tipo de estudio.
- El diseño del estudio es adecuado para obtener las conclusiones objetivo del mismo.
- Los criterios de selección y retirada de los sujetos están indicados y son adecuados.
- Requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad de los investigadores y los medios disponibles apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiera con el respeto a los postulados éticos.

En base a lo expuesto este comité emite el siguiente dictamen:

INFORME FAVORABLE

Investigador y Centros:

Marina Ródenas Herranz, en el Sº de Medicina Interna del HGUSL

Lo que firmo en Cartagena, 29 de febrero de 2023.

Fdo.: D^a Laly Gómez Sannicolás

CEI.23-12_TFG-Amiloidosis_rodernas1 de 2

1º Tras revisar y evaluar sujetos a las medidas de prevención ante la Covid-19, se decidió emitir el informe correspondiente al proyecto de Investigación anteriormente referido.

2º El CEI de las Áreas II y VIII tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95)

4º La composición actual del CEIC que ha evaluado la propuesta fue la siguiente:

Presidente: Secretaria: Vocales:	D. A. Javier Trujillo Santos D ^a Laly Gómez Sannicolás, D. José M. Bueno Ortiz, D. Francisco Sánchez Rodríguez D. Blas García Rojo D. Federico Soria Arcos D ^a M ^a Teresa Roldan Chicano D ^a Ruth L. Manrique Medina D. Carlos F. Fernández Ferrer D. Luis Escondrillas Gómez D. Manuel Jesús Cuenca Burgos D. Carlos F. Fernández Ferrez	Médico Adjunto Medicina Interna/Infecciosa. Secretaria Unidad Investigación. Médico Adjunto Centro de Salud de Fuente Álamo. Responsable Farmacia, adscrito a la GAP Área II. Médico Adjunto Servicio Anestesiología y Reanimación. Médico Adjunto Servicio Cardiología. Enfermera Diplomada. Médico Adjunto Gerencia A. Primaria. Técnico de Salud Licenciado en Derecho Responsable Farmacia del HGUSL Médico adjunto Sº Pediatría, Vocal C. Bioética, Hospital HULAMM. Ldo. en Derecho.
--	--	--

*** En el caso de que se evaluara algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.**

