



**VNiVERSIDAD  
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**EVALVACiÓN CARDiOLÓGiCA MEDiANTE  
iMAGEN MVLTiMODAL DE PACiENTES CON  
AMiLOiDOSiS AL EN EL COMPLEJO ASiSTENCiAL  
VNiVERSITARiO DE SALAMANCA**

**MVLTiMODAL iMAGING FOR CARDiOLOGiCAL ASSESMENT iN AL  
AMYLOiDOSiS PATiENTS: EXPERiENCE iN A SiNGLE TERTiARY  
HOSPITAL**

**· ANA LLAMAZARES DE LA MORAL ·**

**TUTORA: MARÍA VICTORIA MATEOS MANTECA**

**COTUTORAS: ROCÍO EIROS BACHILLER Y VERÓNICA GONZÁLEZ DE  
LA CALLE**

**FACULTAD DE MEDICINA · GRADO EN MEDICINA**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**MAYO 2022**



*No hay árbol que el viento no haya sacudido.*

*-PH*

*A mis padres, Luis y Marimar, y a mi hermana, Romina, por ser  
el hogar, el motor y el norte que siempre necesito*

*A mis tres tutoras, por ser ayuda e inspiración*

*A Alberto, por seguir siendo la energía del primer día*

*Y a todos aquellos que me han dado la mano a lo largo de estos  
seis años, y a los que, desafortunadamente, me la tuvieron  
que soltar, que siempre me acompañarán en el camino*



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS .....	7
RESUMEN .....	8
ABSTRACT .....	10
1. INTRODUCCIÓN.....	12
2. JUSTIFICACIÓN.....	15
3. OBJETIVOS .....	17
5. MATERIAL Y MÉTODOS .....	18
• Recogida de datos y variables: .....	18
• Análisis estadístico: .....	19
• Consideraciones éticas .....	19
6. RESULTADOS .....	20
• Caracterización de la cohorte .....	20
• Análisis de parámetros ecocardiográficos.....	22
• Análisis de parámetros de RMC.....	25
• Análisis de supervivencia.....	28
7. DISCUSIÓN .....	33
8. CONCLUSIONES.....	36
BIBLIOGRAFÍA .....	38
ANEXOS .....	41

## ABREVIATURAS

**AC:** Amiloidosis cardiaca

**AD:** Aurícula derecha

**AI:** Aurícula izquierda

**AL:** Amiloidosis de cadena ligera de las inmunoglobulinas

**BAV:** Bloqueo auriculo ventricular

**BCRDHH:** Bloqueo completo de rama derecha del Haz de Hiss

**CAUSA:** Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

**CP:** células plasmáticas

**dFLC:** Diferencial de fracción libre de cadenas ligeras

**E/e':** Ratio de velocidades onda e

**E:** Especificidad

**FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

**HAI:** Hemibloqueo anterior izquierdo

**Ig:** Inmunoglobulina

**Max:** Máximo

**MO:** Médula ósea

**NT-proBNP:** Propéptido natriurético cerebral N-terminal

**Rel:** Relativo

**RMC:** Resonancia Magnética Cardiaca

**S:** Sensibilidad

**SG:** Supervivencia Global

**SLP:** Supervivencia Libre de Progresión

**S tricúspide:** Onda S tricuspídea

**TAPSE:** Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo

**TD:** Telediastólico

**TFG:** Trabajo de fin de grado

**VEC:** Volumen extracelular

**VI:** Ventrículo izquierdo

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La amiloidosis es una enfermedad por depósito extracelular de proteínas a nivel de distintos órganos. La amiloidosis por depósito de cadena ligera (AL), es uno de los tipos de amiloidosis más frecuentes. Se caracteriza por afectación fundamentalmente renal y cardíaca. La afectación cardíaca es el predictor pronóstico más importante. La estratificación pronóstica es relevante para establecer el mejor tratamiento y seguimiento de cada grupo de pacientes. En 2012 la Clínica Mayo propuso un modelo de clasificación del riesgo a partir de biomarcadores, los cuales también pueden alterarse en otras situaciones y, por ello, se requiere de la búsqueda de nuevos parámetros. En este sentido, los parámetros de imagen cardíaca que proporcionan grado de afectación del corazón por amiloide podrían ser buenos predictores del pronóstico de los pacientes con amiloidosis AL. La ecocardiografía es de fácil acceso, pero su utilidad es limitada ya que no es lo suficientemente sensible, sobre todo en las primeras etapas de la enfermedad, ni específica para AL. Por otro lado, la resonancia magnética cardíaca (RMC) tiene una mayor capacidad diagnóstica, pero es una técnica con menor disponibilidad y con algunas contraindicaciones. Por ello la clave es el estudio conjunto para reducir las debilidades de cada técnica en la estadificación pronóstica de la amiloidosis cardíaca.

**OBJETIVOS:** Investigar el potencial valor pronóstico de parámetros de imagen ecocardiográfica y RMC en una serie de pacientes con Amiloidosis AL. Además, analizar la supervivencia en relación con los estadios del riesgo según el modelo de estratificación de la Clínica Mayo 2012 y con la alteración de estos parámetros de imagen para identificar pacientes con un peor pronóstico a corto plazo, y así, poder plantear estrategias terapéuticas adaptadas al riesgo.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de la base de pacientes diagnosticados de amiloidosis AL del Servicio de Hematología del CAUSA. Se han seleccionado 40 pacientes que cumplían los siguientes criterios: cuantificación de los biomarcadores: dFLC, NT-proBNP y troponina-T y realización de ecocardiograma al diagnóstico. Posteriormente, se revisaron los pacientes que también tenían RMC al diagnóstico, siendo un total de 21 pacientes. Con el programa IBM SPSS Statistics v21 se realizó la prueba U de Mann-Whitney y el test de Fisher para el análisis



de la correlación entre las variables y los grupos de riesgo de la Mayo 2012. Además, se hicieron análisis de supervivencia Kaplan Meier con Log-rank.

**RESULTADOS:** La edad media de la muestra fue de 66 años, con igualdad entre sexos (21 hombres frente a 19 mujeres) y siendo predominante la cadena ligera lambda (87,5%). La clínica cardiológica (45%) y renal (25%) fueron las formas de presentación más frecuentes, con afectación multiorgánica hasta en el 23,6%. En cuanto a las variables clínicas al diagnóstico, destacan la presencia de fibrilación auricular o flutter auricular (23,6%) y alteraciones del sistema de conducción (20%). El 65% de los pacientes pertenecen a estadios de alto riesgo (III y IV de la clasificación de la Mayo) según el último modelo de estratificación de riesgo publicado, con una mediana de supervivencia de 5 meses en este grupo. Los parámetros de ecocardiográficos más relevantes fueron el grosor relativo de ventrículo izquierdo y de la relación E/e'. Un realce tardío de gadolinio subendocárdico difuso y un VEC aumentado destacan entre los hallazgos más relevantes en la RMC a los pacientes a los que se le realizó esta prueba.

**CONCLUSIONES:** La amiloidosis AL es una enfermedad que conlleva una elevada morbimortalidad. Es importante mantener un alto nivel de sospecha clínica y, tras el diagnóstico, realizar una buena aproximación pronóstica mediante la combinación de distintos parámetros como el grosor relativo del VI y la E/e' de la ecocardiografía, y el realce, el grosor máximo y el VEC, de la RMC, que han demostrado ser buenos estratificadores del riesgo para complementar la escala propuesta por la Mayo 2012 en pacientes de nuevo diagnóstico.

**Palabras clave:** *amiloidosis AL; amiloidosis cardiaca; pronóstico; Clínica Mayo 2012; resonancia magnética cardiaca; ecocardiografía.*

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Amyloidosis is a disease caused by extracellular protein deposition in different organs. Light chain (AL) amyloidosis is one of the most common types of amyloidosis. It is characterized by mainly renal and cardiac involvement. Cardiac involvement is the most important prognostic predictor. Prognostic stratification is relevant to establish the best treatment and follow-up for each group of patients. In 2012, the Mayo Clinic proposed a risk classification model based on biomarkers, which can also be altered in other situations and therefore the search for new parameters is required. In this sense, cardiac imaging parameters that detect a certain degree of cardiac involvement by amyloid may be good predictors of the prognosis of patients with AL amyloidosis. Echocardiography is easily accessible, but its usefulness is limited since it is not sensitive enough, especially in the early stages of the disease, nor is it specific for AL. On the other hand, cardiac magnetic resonance imaging (CMR) has a greater diagnostic capacity, but it is a technique with less availability and with some contraindications. Therefore, the key is the joint study to reduce the weaknesses of each technique in the prognostic staging of cardiac amyloidosis.

**OBJECTIVES:** To investigate the potential prognostic value of echocardiographic and CMR imaging parameters in a series of patients with AL amyloidosis. In addition, to analyse survival in relation to the risk stages according to the stratification model of the Mayo Clinic 2012 and with the alteration of these imaging parameters to identify patients with a worse short-term prognosis, and thus be able to propose adapted therapeutic strategies to risk.

**MATERIAL AND METHODS:** A retrospective descriptive study of the database of patients diagnosed with AL amyloidosis of the Haematology Service of CAUSA has been carried out. Forty patients who met the following criteria were selected: quantification of biomarkers: dFLC, NT-proBNP, and troponin-T, and performance of an echocardiogram at diagnosis. Subsequently, patients who also had CMR at diagnosis were reviewed, making a total of 21 patients. With the IBM SPSS Statistics v21 program, the Mann-Whitney U test and the Fisher test were performed to analyse the correlation between the variables and the risk groups of the Mayo 2012. In addition, Kaplan Meier survival analyzes were performed with Log rank.

**RESULTS:** The mean age of the sample was 66 years, with equality between the sexes (21 men versus 19 women) and the lambda light chain being predominant (87.5%). Cardiac (45%) and renal (25%) symptoms were the most frequent forms of presentation, with multi-organ involvement in up to 23.6%. Regarding the clinical variables at diagnosis, the presence of atrial fibrillation or atrial flutter (23.6%) and alterations of the conduction system (20%). 65% of the patients belonging to high-risk stages (III and IV of the Mayo classification) according to the latest published risk stratification model, with a median survival of 5 months in this group. The most relevant echocardiographic parameters were the relative thickness of the left ventricle and the E/e' ratio. Diffuse subendocardial late gadolinium enhancement and increased ECV stand out among the patients who underwent CMR.

**CONCLUSIONS:** AL amyloidosis is a disease that carries a high morbidity and mortality. It is important to maintain a high level of clinical suspicion and obtain a good prognosis by combining different parameters such as relative LV thickness and E/e' from echocardiography, and enhancement, maximum thickness and ECV from CMR, which have been shown to be good risk stratifiers to complement the scale proposed by the Mayo 2012 in newly diagnosed patients.

**Keywords:** *AL amyloidosis; cardiac amyloidosis; forecast; Mayo Clinic 2012; echocardiography; cardiac magnetic resonance imaging.*

## 1. INTRODUCCIÓN

Amiloidosis es un término general usado para referirse al acúmulo extracelular de fibras que proceden de proteínas con una estructura inestable que se agregan y precipitan, formando lo que se conoce como amiloide<sup>1</sup>. Existen diferentes tipos de amiloidosis según el origen de la proteína que conforma el amiloide. La más frecuente es la amiloidosis de cadena ligera de las inmunoglobulinas (AL)<sup>2</sup>, que se produce por la proliferación de un clon de células plasmáticas en la médula ósea, responsable de la producción incrementada de cadenas ligeras monoclonales kappa o lambda que conforman la sustancia que se deposita<sup>3</sup>. Se caracteriza por afectación multisistémica, destacando fundamentalmente daño renal (síndrome nefrótico) y cardíaco<sup>4</sup>.

En la amiloidosis cardíaca AC el amiloide infiltra el miocardio de forma difusa y produce alteraciones a nivel arquitectónico y citotoxicidad tisular dando lugar a una cardiomiopatía restrictiva<sup>5</sup>. Se produce un engrosamiento de la pared ventricular, alterando su complianza y produciendo una disfunción en la relajación ventricular o diástole, lo cual conlleva a la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca<sup>6</sup>. Es común la existencia de bloqueos auriculo-ventriculares y arritmias, siendo la más frecuente la fibrilación auricular en 10-20% de los casos debida a la infiltración de las aurículas, aumentando el riesgo de embolizaciones<sup>7</sup>. A menudo presentan síncope, reflejando la limitada capacidad para el llenado diastólico, que empeora con la toma de antihipertensivos y que pueden ir acompañados de hipotensión ortostática debido a la alteración del sistema nervioso autónomo concomitante. También pueden tener lugar episodios de angina por infiltración de las arterias coronarias.<sup>6</sup>

El diagnóstico de la amiloidosis es histológico y se basa en la demostración de depósito de amiloide mediante tinción Rojo Congo positiva y la birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada. Posteriormente, se debe tipificar la proteína de depósito mediante inmunohistoquímica, inmunoelectromicroscopía electrónica o espectrofotometría de masas (*gold standard*)<sup>2,8</sup>.

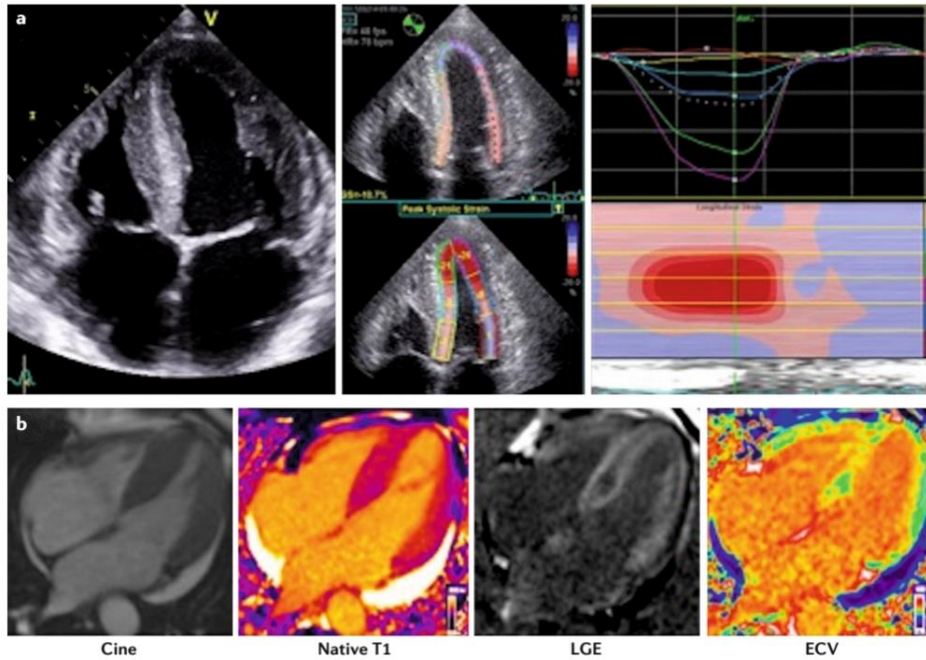
El diagnóstico mediante muestra de grasa subcutánea acompañado de la biopsia de médula ósea, se logra en centros con experiencia hasta en un 90% de los casos, sin embargo, si la sospecha clínica es alta y no se confirma en las muestras anteriores, puede ser necesaria la biopsia del órgano principalmente afectado, como el corazón o el riñón<sup>9</sup>.

Se diagnostica amiloidosis cardiaca con una biopsia endomiocárdica que demuestre depósitos de amiloide o mediante una biopsia extracardiaca acompañada de hallazgos específicos en ecocardiografía, en ausencia de otras causas que expliquen la hipertrofia ventricular, o de hallazgos característicos en la RMC<sup>10</sup>.

La presencia de biomarcadores cardiacos elevados como el BNP, el NT-proBNP y las troponinas, nos va a permitir sospechar este depósito a nivel cardiaco<sup>11</sup>. Además, los valores de estos biomarcadores tienen significación pronóstica<sup>12-14</sup>. El NT-proBNP es el marcador más sensible, aunque no específico para la amiloidosis cardiaca. Una concentración >332ng/L tiene un 100% de sensibilidad incluso en pacientes asintomáticos sin hallazgos ecocardiográficos<sup>8,14</sup>.

El engrosamiento septal >12mm objetivado mediante ecocardiografía, en ausencia de valvulopatía aórtica e hipertensión arterial, es altamente indicativo de afectación cardiaca por amiloidosis<sup>10</sup>. Determinados índices ecocardiográficos han demostrado alta especificidad, especialmente la E/e' ratio ( $\geq 9.6$  tiene S 50% y E 100%), volumen de AI indexado ( $\geq 47$ ml/m<sup>2</sup> S 44% y E 93%) y la fracción de contracción miocárdica ( $\leq 0.234$  S 56% y E 96%)<sup>15</sup>. La medición del SLG se ha convertido en un marcador clave para el diagnóstico de AC (**Figura-II**). Un SLG preservado en ápex con afectación de segmentos basales y medios, denominado patrón “*cherry on top*” es sugestivo de AC. Así mismo, la presencia de patrón moteado es sugestiva de depósito cardiaco<sup>10</sup>. El ecocardiograma transtorácico es una técnica accesible e inocua y por esto suele ser la primera prueba realizada para descartar afectación cardiaca, pero en ocasiones no es suficientemente sensible y específica<sup>16</sup>.

La RMC es la técnica diagnóstica con mayor sensibilidad y especificidad para establecer la sospecha de AC. Tiene una menor disponibilidad, con algunas limitaciones frecuentes en pacientes con amiloidosis (ej. marcapasos, insuficiencia renal avanzada que limita el uso de contraste) e incapacidad para distinguir entre los subtipos de amiloide. Dentro de los hallazgos en la RMC el patrón de realce tardío subendocárdico difuso es característico de AC<sup>10,15</sup>. Además, en RMC se puede caracterizar el tejido con técnicas de cuantificación basadas en las propiedades magnéticas intrínsecas tisulares, como son el T1 nativo, el T2 nativo y el VEC<sup>17</sup> (**Figura-II**). Tanto el T1 nativo como el VEC se encuentran elevados en la amiloidosis AL<sup>18</sup>. T2 es un marcador de edema miocárdico, que también puede encontrarse elevado en la AC<sup>15</sup>.



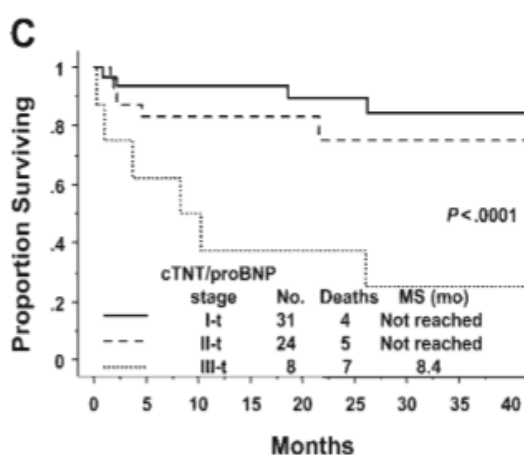
**Figura-II.** Imagen multimodal en paciente con amiloidosis cardiaca. a- A la izquierda, un ecocardiograma con una proyección de cuatro cámaras en la que se observa engrosamiento septal. En el centro y a la derecha podemos observar el patrón del strain. b- En primer lugar tenemos una proyección cuatro cámaras, seguida de un mapeo con T1 nativo. En tercer lugar una imagen del realce tardío de gadolinio. Por último, observamos una imagen con un mapeo del VEC, en la que se muestran altos valores. *Cine* = Secuencia cine (múltiples imágenes); *Native T1*= mapeo T1 nativo; *LGE*= Realce tardío de gadolinio; *ECV*= Volumen extracelular. (Fuente: Martínez-Naharro, A et. al.<sup>15</sup>)

## 2. JUSTIFICACIÓN

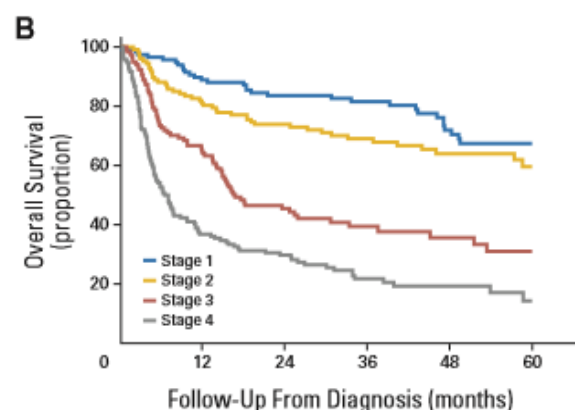
La afectación cardíaca es el predictor pronóstico más importante en los pacientes con amiloidosis AL a corto y largo plazo. La estratificación pronóstica es importante para establecer el mejor tratamiento y seguimiento de cada grupo de pacientes<sup>8</sup>. El primer modelo cardíaco para la estratificación del riesgo fue propuesto por la Clínica Mayo en 2004 (**Figura-1a**). Este modelo incorporó la troponina-T y NT-proBNP y clasifica a los pacientes en 3 grupos. Posteriormente, se dividió el estadio 3 en 2 subestadios (3a y 3b) en función del NT-proBNP  $\geq 8500$  ng/mL. Esta modificación supuso una buena identificación de pacientes con alto riesgo de muerte precoz (mediana 6 meses)<sup>13</sup>. En 2012 se estableció la última clasificación pronóstica, en la que se incorporó el dFLC por ser un marcador indirecto de la carga tumoral<sup>12</sup>(**Figura-1b**).

	Troponina ( $\mu\text{g/L}$ )	NT-proBNP (ng/L)	Modificaciones	Estadios
<b>Modelo Mayo 2004</b>	0,035	332		1 2 3
<b>Modificación Europea 2015 del Modelo Mayo 2004</b>	0,035	332	Estadio III solo NT-proBNP >8500 ng/L	1 2 3A 3B
<b>Modelo revisado Mayo 2012</b>	0,025	1800	dFLC >180mg/L	1 2 3 4

**Tabla-1.** Tabla resumen de los modelos propuestos para la estratificación del riesgo cardíaco en pacientes con amiloidosis AL. (Fuente: Adaptación de figura de Muchtar E, et al.<sup>9</sup>)



**Figura-1a.** Curva de supervivencia de los estadios de la Clínica Mayo 2004 (Fuente: Dispenzieri A, et al.<sup>13</sup>)



**Figura-1b.** Curva de supervivencia de los estadios de la Clínica Mayo 2012 (Fuente: Kumar S, et al.<sup>12</sup>)

Sin embargo, estos biomarcadores séricos se elevan en el contexto de insuficiencia renal<sup>8,19</sup> de ahí que sea necesario identificar otros biomarcadores con potencial valor pronóstico para complementar a este modelo [*Anexo-I*].

En este sentido, los parámetros de imagen cardíaca que proporcionan grado de afectación cardíaca por amiloide podrían ser buenos predictores del pronóstico de los pacientes con amiloidosis AL. De hecho, hasta la fecha ya se han identificado determinados parámetros ecocardiográficos con valor pronóstico, siendo los más relevantes la baja fracción de eyección, la E/e' y la disminución del strain longitudinal con preservación apical<sup>15,20</sup>. En RMC, la elevación del T1 mapping nativo y el VEC están relacionados con altas tasas de muerte por todas las causas<sup>15</sup>. El T2 también ha sido descrito como predictor independiente de mortalidad en AL<sup>21</sup>. No obstante, al ser una técnica con menor disponibilidad en los centros, su papel pronóstico no está completamente establecido.

Por todo lo expuesto, se propone un estudio retrospectivo en el que se combinen los biomarcadores de la clasificación de la Clínica Mayo 2012 con parámetros de imagen multimodal, ecocardiograma y RMC, para una mejor caracterización del riesgo de cada paciente al diagnóstico de AL y una mayor precisión pronóstica.



### **3. OBJETIVOS**

El objetivo principal de este estudio es investigar el potencial valor pronóstico de parámetros de imagen ecocardiográfica y RMC en una serie de pacientes con Amiloidosis AL. Además, se pretende analizar la supervivencia en relación con los estadios del riesgo según el modelo de la Clínica Mayo 2012 y con la alteración de estos parámetros de imagen para identificar pacientes con un peor pronóstico a corto plazo, y así, poder plantear estrategias terapéuticas adaptadas al riesgo.

Los objetivos secundarios:

- Describir la muestra de pacientes con amiloidosis que cumplen los criterios de inclusión en este estudio.
- Realizar una caracterización cardiológica en los pacientes con amiloidosis AL tratados y en seguimiento por el CAUSA para definir su grado de afectación cardíaca y pronóstico.
- Comparar los datos obtenidos con los resultados de otras series de pacientes con AL.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

- **Recogida de datos y variables:**

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de la base de pacientes diagnosticados de amiloidosis AL del Servicio de Hematología del CAUSA desde 1999 hasta abril de 2022. De un total de 71 pacientes diagnosticados, tras la revisión de sus historias clínicas, se han seleccionado 40 pacientes que cumplían los siguientes criterios: cuantificación de los biomarcadores: dFLC, NT-proBNP y troponina-T, y realización de ecocardiograma al diagnóstico. De los pacientes seleccionados, se han revisado los estudios de ecocardiograma para calcular y obtener los parámetros de imagen. Posteriormente, se ha seleccionado de la base de RMC los pacientes de nuestra muestra que tuvieran esta prueba al diagnóstico, obteniendo un total de 21 pacientes.

Las variables utilizadas han sido:

- Variables sociodemográficas: sexo y edad al diagnóstico.
- Variables hematológicas: tipo de cadena ligera libre, dFLC.
- Biomarcadores cardiacos: NT-proBNP (ng/L), Troponina T ( $\mu\text{g/L}$ ), proteínas en orina (g/24h).
- Variables ecocardiográficas: FEVI, grosor del septo (cm), grosor de pared posterior (cm), diámetro TDi (cm), E lateral y medial, E Max (cm/s), S tricúspide (cm/s), TAPSE (cm), Volumen indexado de AI ( $\text{mm}^2$ ), Strain global longitudinal, ratio ápex-base.

Con las variables de septo, pared posterior y diámetro TDi se hizo el cálculo para la obtención del grosor relativo de pared del VI, un parámetro morfológico y mediante E Max, E lateral y medial, se obtuvo el E/e' una medida de funcionalidad.

- Variables RMC: realce, T1 nativo, T1 post contraste, T2 (ms), VEC, grosor máximo de pared (mm).
- Variables clínicas: escala funcional de la NYHA, presencia de arritmias, alteraciones de la conducción, marcapasos.
- Variables de tratamiento y supervivencia: tratamiento de primera línea, respuestas hematológica y orgánica, fecha de primera progresión, fecha de último seguimiento, estatus, fecha de exitus.

Se han utilizado las variables correspondientes para la división de los pacientes en los estadios de la clasificación pronóstica de la Mayo 2012. (*Tabla-1*)

- **Análisis estadístico:**

Para la descripción de la muestra se utilizaron medias y medianas con sus correspondientes medidas de dispersión para las variables cuantitativas, así como frecuencias y porcentajes para las cualitativas. Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para la comparativa de variables cuantitativas con los grupos de bajo y alto riesgo. El test de Fisher fue utilizado para el análisis de correlación de las variables cualitativas debido al tamaño y la frecuencia esperada de la muestra. Por último, se realizó un análisis de supervivencia por Kaplan-Meier con Log-rank. En todas las operaciones se utilizó un nivel de significación estadística  $p < 0,05$ . Se ha empleado el programa IBM SPSS Statistics versión 21.

- **Consideraciones éticas**

El presente trabajo fue evaluado favorablemente por el Comité de Ética de la Investigación del CAUSA con el código de referencia PI 2022 03 949 de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica y los principios éticos de la Declaración de Helsinki [*Anexo-4*]. También, he firmado el compromiso de confidencialidad de acuerdo con el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal [*Anexo-5*].

## 6. RESULTADOS

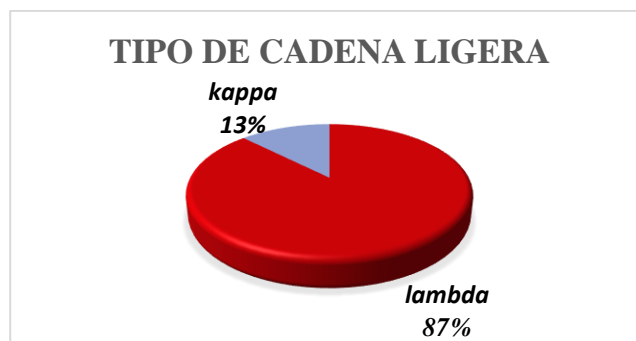
- **Caracterización de la cohorte**

En la realización de TFG se ha revisado una base de datos compuesta por 71 pacientes, de los cuales se han seleccionado según los criterios expuestos anteriormente. Por tanto, la muestra está compuesta por 40 pacientes, de los cuales 21 fueron hombres (52,5%) y 19 mujeres (47,5%). La mediana de edad al diagnóstico fue de 66 años [54-76](**Tabla-2**). Tenían confirmación de afectación cardíaca 31 pacientes (77,5%).

	N	%	Mediana de edad al diagnóstico [P25; P75]
<b>Hombre</b>	21	52,5	64[52;75]
<b>Mujer</b>	19	47,5	68 [57;78]
<b>Total</b>	40	100	66[54;76]

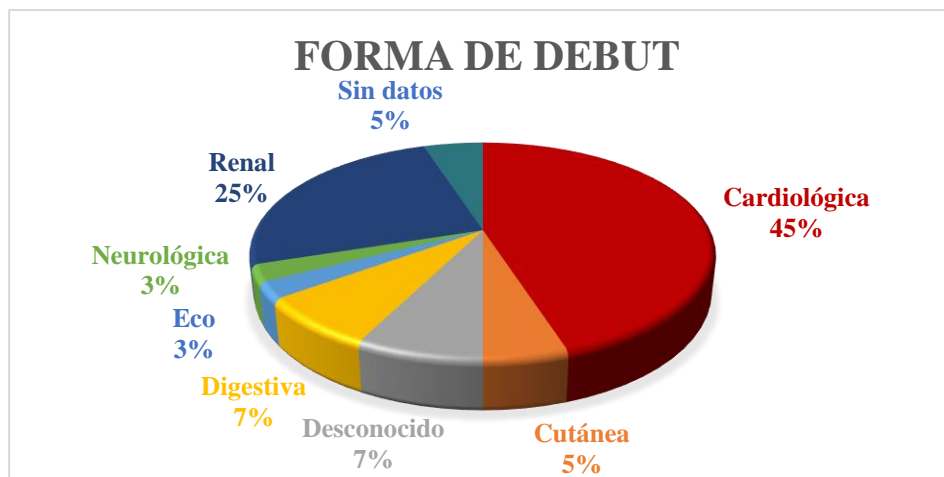
**Tabla-2.** Tabla con características sociodemográficas de la muestra. (*Fuente: Elaboración propia*)

En cuanto al tipo de cadena ligera que conforma la sustancia amiloide, 35 pacientes tenían cadena ligera lambda (87,5%) y 5 cadena ligera kappa (12,5%) (**Figura-2**).



**Figura-2.** Diagrama de sectores con la distribución en porcentajes del tipo de cadena ligera que conforma la sustancia amiloide en la serie de pacientes con amiloidosis AL del CAUSA incluidos en el estudio (*Fuente: Elaboración propia*)

El tratamiento que recibieron en primera línea y su respuesta se puede ver en **Anexo-2**. La forma clínica de debut de 18 de estos pacientes (45%) fue cardiológica. Además, 9 pacientes (23,6%) tenían afectación orgánica múltiple al diagnóstico. 14 pacientes (36,8%) afectación renal, 2 paciente (5,2%) afectación digestiva, 1 paciente (2%) neurológica y otro cutánea. La mediana de proteinuria fue de 1,98g/24h [1-6,25] (**Figura-3**).

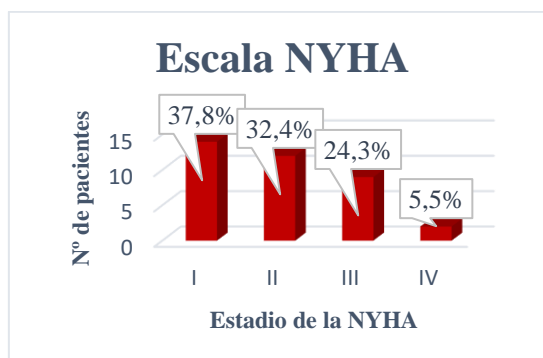


**Figura-3.** Diagrama de sectores con la forma de debut de los pacientes de la muestra al diagnóstico. Eco:hallazgo ecocardiográfico (Elaboración: Fuente propia)

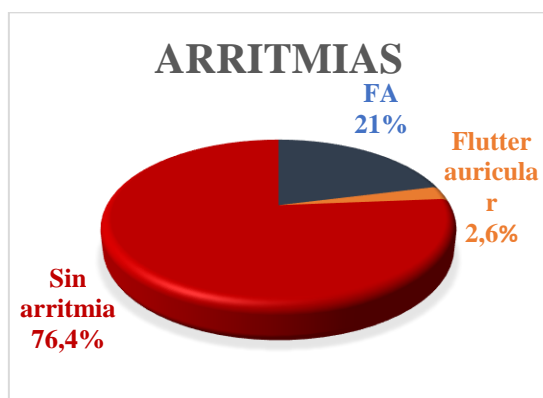
Los resultados obtenidos sobre las características cardiológicas de los pacientes se pueden observar en las **Figuras 4a-c.**

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Conducción</b>		
BAV 1º grado	2	5
BAV 1º grado + HAI	1	2,5
BCRDHH	2	5
BCRDHH + HAI	1	2,5
Disfunción sinusal	1	2,5
HAI	1	2,5
No	30	75
Sin datos	2	5
<b>Marcapasos</b>		
No	37	92,5
Si	1	2,5
Sin datos	2	5

**Tabla 4a.** Tabla con los trastornos de la conducción presentes en la muestra. **HAI** = hemibloqueo de la subdivisión anterior izquierda; **BCRDHH**: Bloqueo completo de rama derecha (Fuente: Elaboración propia)



**Figura 4b.** Gráfico que muestra la distribución y porcentaje de la clasificación NYHA de insuficiencia cardiaca. (Fuente: Elaboración propia)



**Figura 4c.** Gráfico de sectores que expone la prevalencia de arritmias al diagnóstico de AL. **FA**= Fibrilación auricular (Fuente: Elaboración propia).

Se clasificó a los pacientes según el modelo de estratificación de riesgo de la Clínica Mayo de 2012. Seis pacientes fueron clasificados dentro del estadio I (15%); 8 (20%) en el estadio II; 13 pacientes (32,5%) en el estadio III, y finalmente, 13 (32,5%) en el IV. Como podemos observar, un 65% de todos los pacientes, se encontró en estadios de alto riesgo (III y IV) (**Figura-5**). En la aplicación del modelo se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros: NT-proBNP cuya mediana fue 3142 pg/ml [666,4;7826,75]; la troponina-T: mediana 0,0440 ng/ml [0,0163;0,1250] y el dFLC: 247 [70;479].



**Figura-5.** Gráfico de barras que muestra la distribución de pacientes de la muestra dentro de los distintos estadios de la clasificación propuesta por la Clínica Mayo 2012 (*Elaboración propia*)

- **Análisis de parámetros ecocardiográficos.**

De los datos extraídos de las ecocardiografías realizadas al diagnóstico, se obtuvieron datos morfológicos y funcionales cuya alteración puede hacer sospechar la presencia de depósito de amiloide en el miocardio. Se utilizaron los puntos de corte establecidos para cada parámetro y cabe destacar que 27 pacientes tenían un septo  $\geq 1,2$  cm (67,5%), un grosor relativo de pared  $\geq 0,6$  se objetivó en 23 pacientes (60,5%), TAPSE  $\leq 1,9$  cm en 20 pacientes (62,5%) y una velocidad E/e'  $\geq 11$  en 17 pacientes de la muestra (58,6%). La ratio ápex-base de SLG no se encuentra por encima del punto de corte ( $\geq 2,9$ ) en ningún paciente de la muestra [**Anexo 3**].

Mediante la división de la muestra en dos grupos, bajo riesgo (estadios I y II) y alto riesgo (estadios III y IV), se analizó la correlación entre los parámetros cuantitativos de eco obteniendo que la media del valor del septo fue significativamente más elevado en el

grupo de alto riesgo que en el de bajo riesgo (p-valor: 0,012), así como la media del grosor relativo del VI (p-valor: 0,006), de E/e' (p-valor:0,017), del TAPSE (p-valor:0,011) y del volumen de AI (p-valor:0,007) (**Tabla-4**).

	<i>ESTADIOS I Y II</i>		<i>ESTADIOS III Y IV</i>		<i>p-valor</i>
	<i>N</i>		<i>N</i>		
<i>FEVI bp</i>	14	63,79 ± 9,54	26	61,20 ± 9,54	0,514
<i>SEPTO</i>	14	1,27 ± 0,48	26	1,65 ± 0,49	0,012
<i>Grosor VI</i>	13	0,38 ± 0,51	25	0,72 ± 0,46	0,006
<i>E/e'</i>	11	9,5 ± 4,63	18	16,03 ± 7,83	0,017
<i>TAPSE</i>	11	2,21 ± 0,57	21	1,67 ± 0,49	0,011
<i>Volumen AI</i>	10	30,19 ± 9,61	19	44,74 ± 15,90	0,007
<i>SLG</i>	8	-15,34 ± 3,64	13	-14,7 ± 2,69	0,310
<i>ratio ápex-base</i>	6	1,47 ± 0,77	10	1,59 ± 0,57	0,704

**Tabla-4.** Tabla resumen de los parámetros de ecocardiograma con la correspondiente media y desviación típica en los grupos de bajo y alto riesgo y el p-valor correspondiente al análisis de la prueba U de Mann-Whitney. *FEVI*=Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; *VI*=Ventrículo izquierdo; *TAPSE*=Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; *AI*: aurícula izquierda; *SLG*: Strain Longitudinal Global (Fuente:Elaboración propia)

Posteriormente, en el análisis de inferencia de los parámetros ecocardiográficos, se observó una asociación estadísticamente significativa entre los estadios de riesgo cardiaco (alto y bajo grado) y la E/e' con un p-valor:0,011 y fuerza de asociación: 0,617 (**Tabla 5**)

			Grupo de riesgo cardiaco		Total
			Bajo riesgo (estadio I y II)	Alto riesgo (estadio III y IV)	
E/e'	<11	Recuento	8	4	12
		% dentro de grupo	72,7%	22,2%	
	≥11	Recuento	3	14	17
		% dentro de grupo	27,3%	77,8%	
Total		Recuento	11	18	29
		% total en el grupo	100%	100%	

**Tabla-5.** Tabla de contingencia entre los grupos de riesgo cardiaco y el parámetro ecocardiográfico E/e' con punto de corte ≥11. Muestra el porcentaje de pacientes con el valor dado dentro de cada grupo. Se ha obtenido un p-valor:0,011 y fuerza de asociación: 0,617 (Fuente: Elaboración propia)

Además, se compararon los parámetros con los puntos de corte establecidos y los biomarcadores utilizados en la estratificación de Mayo 2012. Se detectó asociación estadísticamente significativa entre la troponina-T y el parámetro E/e' (p-valor:0,01 y fuerza de asociación:0,542). También entre dFLC y el parámetro E/e' (p-valor: 0,025 y fuerza de asociación: 0,449) (**Tabla-6**).

BIOMARCADOR (punto de corte)		PARÁMETRO	p-valor	Fuerza de asociación
Troponina T		E/e'	0,01	0,542
<0,025	≥0,025			
NT-proBNP		E/e'	0,067	-
<1800	≥1800			
dFLC		E/e'	0,025	0,449
<180	≥180			

**Tabla-6.** Tabla resumen de las tablas de contingencia entre el parámetro ecocardiográfico E/e' con los biomarcadores que conforman el modelo de Mayo 2012. No se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre el NT- proBNP y la E/e'. dFLC=diferencial de fracción de cadena ligera libre; NT-proBNP= *Pro péptido natriurético cerebral N-terminal* (Fuente: Elaboración propia)



- **Análisis de parámetros de RMC**

Hay 21 pacientes con RMC (52,5%) en los cuales se realizaron las secuencias de mapeo T1 a 19 pacientes, de los cuales 13 tenían un valor  $\geq 993,1\text{ms}$  (68,4%) y T2 en 18 pacientes, teniendo 17 pacientes  $\geq 51,8\text{ms}$  (94,4%). También se calculó su VEC a 16 pacientes, presentando 12 un valor  $\geq 0,4$  (75%). El área de las aurículas derecha e izquierda es  $\geq$  a 15 en todos nuestros pacientes. Estos puntos de corte son los acordados para la maquina de RMC del CAUSA [*Anexo 3*].

Se ha visto que 13 pacientes presentaron algún tipo de hipertrofia, 11 (52,4%) concéntrica y 2 (9,5%) excéntricas. 8 pacientes no presentan ningún tipo de hipertrofia (*Figura-5a*). En lo referido al realce, 14 pacientes han presentado realce al diagnóstico (66,7%) y 7 pacientes no (33,3%). 10 pacientes con realce su distribución es subendocárdica difusa (47,6%) (*Figura-5b*).



**Figura 5a.** Diagrama de barras que muestra el tipo de hipertrofia que presentan los pacientes de la muestra al diagnóstico, obtenida mediante RMC. (Fuente: *Elaboración propia*)



**Figura 5b.** Diagrama de barra que resume el tipo de realce que se observa en RMC en los pacientes de la muestra. Subepi: subepicárdico; subendo: subendocárdico. (Fuente: *Elaboración propia*)

En el análisis de las variables cuantitativas con los grupos de riesgo cardiaco, se observó asociación estadísticamente significativa con el grosor máximo de pared y el VEC, obteniendo un p-valor de 0,024 y 0,011, respectivamente. Los pacientes de alto riesgo tenían una media mayor de estos valores (*Tabla-7*).

	<i>ESTADIOS I y II</i>		<i>ESTADIOS III y IV</i>		<i>p-valor</i>
	N		N		
<i>Grosor Máx</i>	6	11,62 ± 4	12	15,8 ± 2,79	0,024
<i>T1 nativo</i>	7	1021,43 ± 49,7	13	1011,15 ± 90,57	0,642
<i>T1 postcontraste</i>	7	425,57 ± 65,41	11	401,14 ± 46,40	0,366
<i>T2</i>	6	60,06 ± 6,54	12	62,93 ± 9,18	0,640
<i>VEC</i>	5	0,37 ± 0,05	11	0,51 ± 1,06	0,011
<i>Área AD</i>	7	16	14	16	-
<i>Área AI</i>	7	15,5 ± 0,55	14	15,4 ± 0,52	0,361

**Tabla-7.** Tabla resumen de los parámetros de RMC con la correspondiente media y desviación típica en los grupos de bajo y alto riesgo y el p-valor correspondiente al análisis de la prueba U de Mann-Whitney. *AD= Aurícula derecha; AI= Aurícula izquierda; VEC= Volumen extracelular; Máx=Máximo*

En el análisis de correlación se determinó asociación estadísticamente significativa entre los grupos de riesgo cardiaco y el grosor máximo de pared medido por RMC con los puntos de corte establecidos (p-valor: 0,017 y fuerza asociación: 0,571). El 91,7% de los pacientes pertenecientes al grupo de alto riesgo presentó un grosor  $\geq 12$  mm. (*Tabla-8*)

			<b>Grupos de riesgo cardiaco</b>		<b>Total</b>
			Bajo riesgo (estadio I y II)	Alto riesgo (estadio III y IV)	
<b>Grosor máximo de pared</b>	<12	Recuento	4	1	5
		% dentro de grupo	66,7%	8,3%	
	$\geq 12$	Recuento	2	11	13
		% dentro de grupo	33,3%	91,7%	
<b>Total</b>			6	12	18
			% total en el grupo	100%	

**Tabla-8.** Tabla de contingencia entre los grupos de riesgo cardiaco y el grosor máximo de pared (mm). Se indica el porcentaje de pacientes dentro de cada grupo con el valor dado. (*Fuente:Elaboración propia*)

También se encontró significación estadística en la correlación entre los grupos de riesgo cardiaco y el VEC con punto de corte (p-valor:0,003 y fuerza de asociación: 0,856), presentando el 100% de los pacientes de alto riesgo un VEC  $\geq 0,4$  (*Tabla-9*).

			Grupos de riesgo cardiaco		Total	
			Bajo riesgo (estadio I y II)	Alto riesgo (estadio III y IV)		
VEC	<0,4	Recuento	4	0	4	
		% dentro de grupo	80,0%	0,0%		
	$\geq 0,4$	Recuento	1	11	12	
		% dentro de grupo	20,0%	100%		
Total			Recuento	5	11	16
			% total en el grupo	100%	100%	

**Tabla-9.** Tabla de contingencia entre los grupos de riesgo cardiaco y el VEC medido mediante RMC. Muestra el porcentaje de pacientes de cada grupo cuyo parámetro se encuentra dentro de esos valores. (Fuente: Elaboración propia)

Además, se encontró asociación estadísticamente significativa entre los grupos de bajo y alto riesgo con la presencia de realce tardío (p-valor:0,017 y fuerza de asociación:0,517). El 85,7% de los pacientes de alto riesgo presentaron realce al diagnóstico (*Tabla-10*).

			Grupos de riesgo cardiaco		Total	
			Bajo riesgo (estadio I y II)	Alto riesgo (estadio III y IV)		
Realce tardío	no	Recuento	5	2	7	
		% dentro de grupo	71,4%	14,3%		
	sí	Recuento	2	12	14	
		% dentro de grupo	28,6%	85,7%		
Total			Recuento	7	14	21
			% total en el grupo	100%	100%	

**Tabla-10.** Tabla de contingencia entre los grupos de riesgo cardiaco y el realce tardío. Muestra el porcentaje de pacientes de cada grupo cuyo parámetro se encuentra dentro de esos valores. (Fuente: Elaboración propia)

Por otro lado, se compararon estos parámetros mencionados con los biomarcadores que constituyen el Modelo de Mayo 2012, obteniéndose asociación significativa entre la troponina y los tres parámetros: el grosor, el 92,9% de los pacientes de los pacientes con troponina-T  $\geq 0,0035$ , presentó un grosor  $\geq 12$  (p-valor 0,002 y fuerza de asociación:0,553); el 100% de los pacientes con troponina-T  $\geq 0,0035$ , tenía un VEC  $\geq 0,4$  (p-valor:0,001 y fuerza de asociación: 1) y el 81,2% presentaba realce (p-valor:0,025 y fuerza de asociación:0,862). Respecto al NT-proBNP, obtuvieron resultados significativos el VEC (p-valor: 0,019 y fuerza de asociación:0,655) y el grosor máximo (p-valor: 0,007 y fuerza de asociación: 0,693) ya que el 100% de los pacientes que tenían este biomarcador  $\geq 1800$ , presentaban estos dos parámetros por encima del punto de corte (*Tabla-11*).

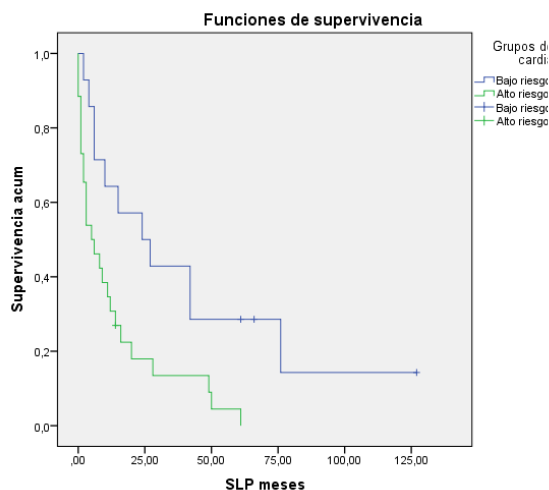
Además, comparamos los parámetros de RMC con la NYHA y el número de ingresos, sin obtener ninguna asociación estadísticamente significativa.

BIOMARCADOR (punto de corte)		PARÁMETRO	p- valor	Fuerza de asociación
<b>Tropo</b> <0,025	$\geq 0,025$	Realce	0,025	0,553
		VEC	0,001	1
		Grosor Max	0,002	0,862
<b>NT-proBNP</b> <1800	$\geq 1800$	Realce	0,159	-
		VEC	0,019	0,655
		Grosor Max	0,007	0,693
<b>dFLC</b> <180	$\geq 180$	Realce	0,183	-
		VEC	0,077	
		Grosor Max	0,294	

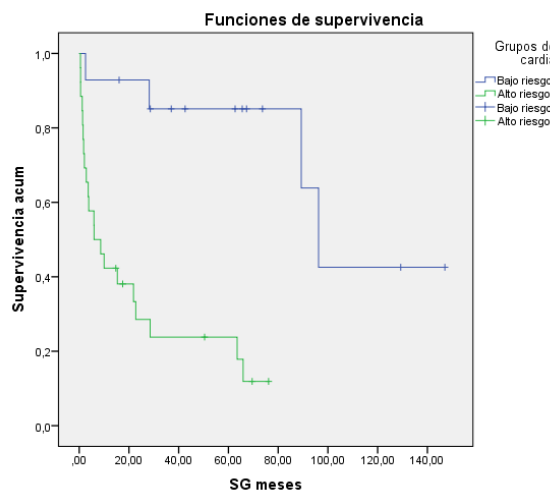
*Tabla-11.* Tabla resumen de las tablas de contingencia para ver correlación entre los parámetros que habían demostrado asociación estadísticamente significativa y los biomarcadores que conforman el Modelo de la Mayo 2012. *Tropo*= Troponina T; *dFLC*=diferencial de fracción de cadena ligera libre; *NT-proBNP*= Propéptido natriurético cerebral N-terminal (Fuente: Elaboración propia)

- **Análisis de supervivencia**

Se analizó si la pertenencia a los grupos de bajo y alto riesgo de la Mayo 2012 tenía implicación en la SG y en la SLP de los pacientes de la muestra. Se obtuvo que la mediana de SLP en el grupo de alto riesgo era de 5 meses (p-valor:0,008) (*Figura-6a*) y la mediana de SG de 5,97 meses (p-valor <0,001) (*Figura-6b*), mientras que en el grupo de bajo riesgo eran de 24 y 96,23 meses respectivamente.



**Figura-6a.** Curva de supervivencia libre de progresión obtenida de los dos grupos de riesgo cardiaco (bajo riesgo: estadios I y II y alto riesgo: estadios III y IV)

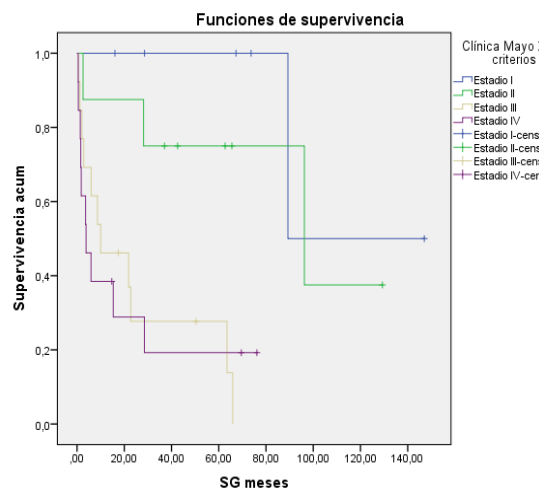
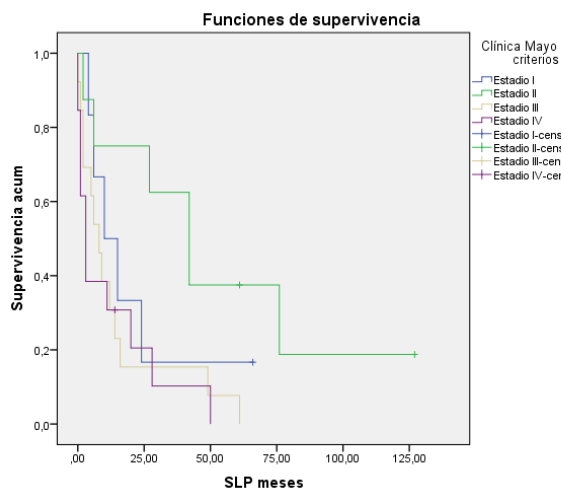


**Figura-6b.** Curva de supervivencia global obtenida de los dos grupos de riesgo cardiaco (bajo riesgo: estadios I y II y alto riesgo: estadios III y IV)

Grupos de riesgo cardiaco	Mediana de SLP (meses)	P25;P75	p-valor	Mediana de SG (meses)	P25;P75	p-valor
Bajo grado	24	6;76,1	0,008	96,23	-	<0,001
Alto grado	5	1,2;16		5,97	1,8;28,5	

**Tabla-12.** Tabla que muestra la mediana y los percentiles de la SLP= supervivencia libre de progresión y de la SG= supervivencia global de los dos grupos de riesgo cardiaco: bajo riesgo y alto riesgo, obtenido a partir del modelo de la Clínica Mayo 2012 en nuestra muestra. (Fuente: Elaboración propia)

Tomando los estadios del modelo por separado, del I al IV, se observó que en los estadios I y II los pacientes tenían una mediana de SLP de 10 y 42 meses respectivamente, y en los de estadios III y IV, 8,1 y 3 meses (p-valor: 0,044) (**Figura-7a**). La SG en el estadio I es de una mediana de 89,3 meses y en el estadio IV de 3,8 (p-valor:0,001) (**Figura-7b**).



**Figura-7a.** Curva de supervivencia libre de progresión obtenida de los cuatro estadios del modelo de la Mayo (estadios I-IV)

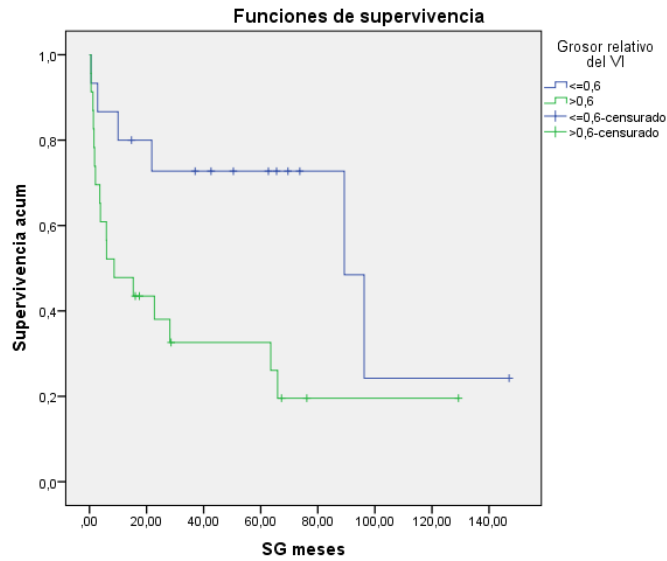
**Figura-7b.** Curva de supervivencia global obtenida de los cuatro estadios del modelo de la Mayo (estadios I-IV)

Estadios	Mediana de SLP (meses)	P25;P75	p-valor	Mediana de SG (meses)	P25;P75	p-valor
I	10	6;24	0,044	89,3		0,001
II	42	6;76,1		96,2		
III	8,1	2;14,2		10	2,83;63,5	
IV	3	1,2;20		3,8	1,57;28,5	

**Tabla-13.** Tabla que muestra la mediana y los percentiles de la SLP= supervivencia libre de progresión y de la SG= supervivencia global de los diferentes estadios del modelo de la Clínica Mayo 2012 en nuestra muestra. (Fuente: Elaboración propia)

También se buscó la correlación entre los parámetros de imagen del **Anexo-3** con la supervivencia. No se obtuvo ningún resultado significativo en la SLP.

En cuanto a los parámetros de ecocardiograma solamente el grosor relativo de VI, mostró resultados significativos en supervivencia global, con una mediana de 8,6 meses en aquellos pacientes que se tenían un valor  $\geq 0,6$ .

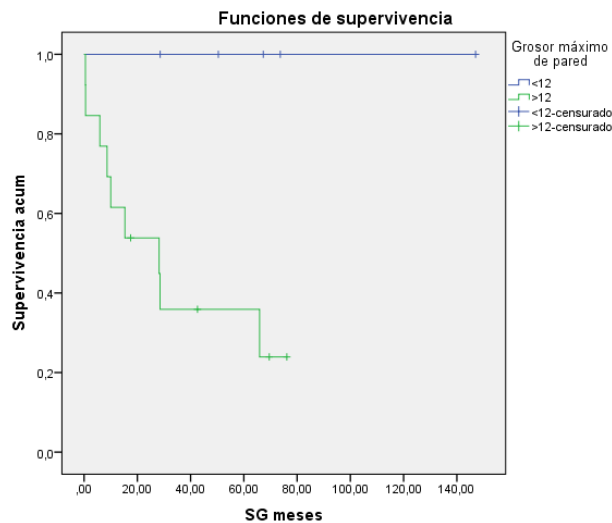


**Figura-8.** Curva de supervivencia global obtenida del grosor relativo del ventrículo izquierdo medido por ecocardiograma utilizando como punto de corte  $\geq 0,6$ .

Grosor relativo de VI	Mediana de SG (meses)	P25;P75	p-valor
$<0,6$	89,3	21,8;96,23	0,02
$\geq 0,6$	8,6	1,83;65,93	

**Tabla-14.** Tabla que muestra la mediana y los percentiles de la SG= supervivencia global de los valores según punto de corte del grosor relativo en nuestra muestra. (Fuente: *Elaboración propia*).

De los parámetros de RMC, el grupo de pacientes con un grosor máximo de pared  $\geq 12$  mm tuvo una mediana de SG significativamente más corta que en el grupo con grosor máximo  $<12$ , ya que ninguno de los pacientes falleció en este grupo.

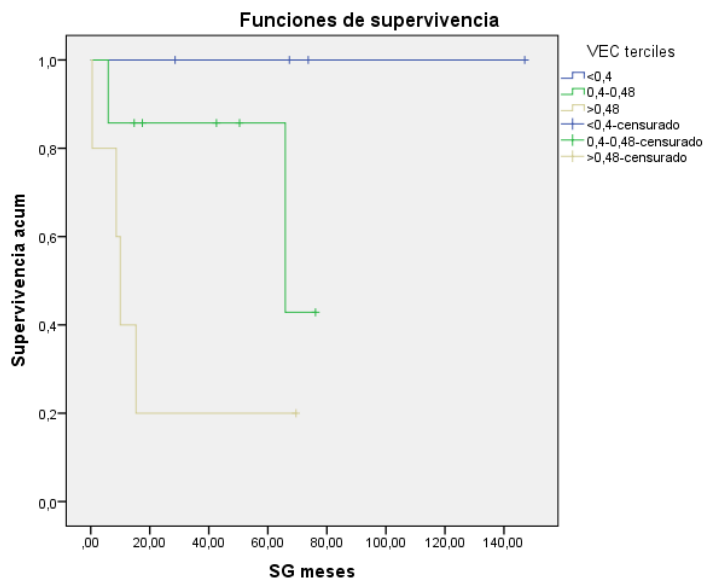


**Figura-9.** Curva de supervivencia global obtenida del grosor máximo de pared obtenido por RMC utilizando como punto de corte  $\geq 12$ mm en los pacientes de nuestra muestra.

Grosor máximo de pared (RMC)	Mediana de SG(meses)	P25;P75	p-valor
<12	No eventos	No eventos	0,17
≥12	28,17	8,6;65,93	

**Tabla-15.** Tabla que muestra la mediana y los percentiles de la SG= supervivencia global de los valores según el punto de corte (≥12mm) del grosor máximo de pared en nuestra muestra. (Fuente: Elaboración propia)

Para una mayor precisión, se dividieron los valores de RMC (**Tabla-7**) en terciles y se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de VEC y la SG. Cuando el parámetro era <0,4, no se produjo ningún evento. Sin embargo, la mediana de SG fue de 10 meses [15,33-8,63] cuando el valor era ≥0,48.



**Figura-10.** Curva de supervivencia global obtenida de los pacientes de nuestra muestra según los terciles del VEC.

VEC	Mediana de SG (meses)	P25;P75	p-valor
<b>VEC1 &lt;0,4</b>	-	-	0,033
<b>VEC2 0,4-0,48</b>	65,93	-	
<b>VEC3 ≥0,48</b>	10	15,33;8,63	

**Tabla-16.** Tabla que muestra la mediana y los percentiles de la SG= supervivencia global de los valores según los terciles del VEC en nuestra muestra. (Fuente: Elaboración propia)



## 7. DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo con una muestra de 40 pacientes con amiloidosis AL del CAUSA, la distribución por género y edad fue similar a la descrita en otras cohortes<sup>12,22</sup>.

Se observó que un 87,5% fueron amiloidosis de cadena ligera lambda, puesto que se trata de la forma de amiloidosis AL más común<sup>2,4,8</sup>. La afectación cardíaca (45%) y renal (36,8%) fueron las más frecuentes, de acuerdo con las formas más típicas de presentación de esta patología<sup>3,8,10</sup>. En este trabajo se aporta, a diferencia de otras series, la distribución de pacientes de acuerdo con la clase funcional de la NYHA (70,2% de la cohorte pertenece a clase I y II). No obstante, un 65% de los pacientes pertenecen a grupos de alto riesgo cardíaco según la Clínica Mayo 2012, esto refleja una realidad, la dificultad en la detección precoz de esta patología<sup>12,23</sup>. En los análisis de supervivencia se objetivó que la mediana de supervivencia global en pacientes de alto riesgo (estadios III y IV) fue de tan solo 5 meses, incluso de 3 meses en el grupo de peor pronóstico (estadio IV) siendo comparable con los estudios de *Dispenzieri et. al*<sup>13</sup>, *Kumar et. al*<sup>12</sup> y *Wu et. al*<sup>22</sup>

El hecho de que la mayoría de los pacientes pertenecieran a los estadios III y IV (alto riesgo cardíaco) pone en evidencia la necesidad de diagnóstico precoz para permitir el abordaje de la enfermedad en estadios más tempranos, ya que esto mejoraría la supervivencia de los pacientes<sup>9,24</sup>.

Además, todos nuestros pacientes muestran alteraciones de uno o más parámetros de imagen cardíaca relacionado con la presencia de amiloidosis y con posibles implicaciones pronósticas.

Se ha observado que los pacientes de CAUSA con amiloidosis AL tienen además otro tipo de afectación orgánica y comorbilidades, como ocurre en otras series, y pone de manifiesto la necesidad de un abordaje multidisciplinar.

Los valores de los parámetros ecocardiográficos estudiados se relacionan con la estratificación del riesgo<sup>10</sup>, pero no todos los descritos arrojan resultados significativos. El septo y el grosor relativo de VI están descritos como buenos predictores pronósticos cuando superan  $\geq 1,2$  cm y  $\geq 0,6$  respectivamente<sup>10,15,21</sup>, aunque en nuestra muestra no han obtenido resultados significativos como clasificadores del riesgo. Sin embargo, el

grosor relativo del VI, ha demostrado ser predictor de baja supervivencia global si es  $\geq 0,6$ . Por otro lado, la E/e' es un buen indicador de depósito a nivel cardiaco<sup>7,10,21</sup> y también se relaciona de forma independiente con los niveles de troponina-T y del dFLC, los cuales han probado ser potentes marcadores pronósticos<sup>11-13,23</sup>. El SLG y la ratio ápex-base se han establecido como parámetros definitivos de riesgo cardiaco y mortalidad<sup>10,25</sup>. En nuestro estudio, debido a la falta de evaluaciones ecocardiográficas completas no se ha podido mostrar significancia. Este hecho ya se pone en evidencia en *Kyrouac et. al*<sup>26</sup>, que muestra la relevancia de obtener estas dos variables ecocardiográficas por su importancia en términos de supervivencia y que hasta ahora no se solían realizar.

En nuestra cohorte respecto a la RMC, el realce, el grosor máximo y el VEC, han demostrado ser clasificadores del riesgo (p-valor  $< 0,05$ ) siendo el VEC el mejor predictor (fuerza de asociación de 0,856), tal y como muestran protocolos de imagen cardiaca<sup>10</sup>. En cambio, T1 y T2, que también están validados como indicadores de infiltración cardiaca<sup>15</sup>, no obtuvieron resultados significativos en nuestra cohorte posiblemente a causa del tamaño de la muestra. La división del VEC en terciles nos proporcionó una aproximación más precisa de la mortalidad en los tres grupos definidos. Entre los valores de 0,4-0,48, la mediana de SG se encuentra en 65,93 meses, disminuyendo drásticamente a 10 meses cuando el VEC era  $\geq 0,48$ . El VEC está descrito como mejor predictor de SG que el realce<sup>17</sup>, siendo así también en nuestra muestra. Esto se debe a que el realce es un marcador más tardío que y el VEC nos permite establecer una detección previa del depósito<sup>15,27</sup>.

Una de las principales limitaciones del estudio ha sido la falta de datos al tratarse de un enfoque retrospectivo. No solo debido a la dificultad de la búsqueda de estos en pacientes diagnosticados hace años, sino también debido a su dificultad diagnóstica tanto por la baja frecuencia de la enfermedad como por su desconocimiento. Debido a los criterios de selección de los pacientes se ha reducido más la muestra, ya que no todos ellos habían sido abordados de forma multidisciplinar y no se les ha hecho un estudio completo con pruebas de imagen cardiaca. También la falta de digitalización de los datos de estos pasados años ha obstaculizado la obtención de datos clínicos que podrían haber sido de utilidad: ECG, sintomatología...

Para solventar esta problemática, se ha establecido una red de amiloidosis a nivel de Castilla y León que podrá realizar estos estudios con una muestra de pacientes más

grande. También, se hará un estudio prospectivo en el que se realizará el estudio de imagen cardiológica completo de forma protocolizada en los pacientes de nuevo diagnóstico, evitando la ausencia de datos y permitiendo un mejor seguimiento de estos. Actualmente, se está llevando a cabo un proceso de digitalización de historias clínicas y pruebas complementarias que podrá permitir la introducción de nuevos parámetros en los protocolos de sospecha y clasificación pronóstica.

En cuanto a la realización de las pruebas de imagen, se debe tener en cuenta que la RMC no tiene una alta disponibilidad. Además, ciertos parámetros tanto ecocardiográficos como de RMC, son operador-dependientes y, por tanto, puede haber variabilidad interprofesional. Desde la creación de la unidad de AC los estudios realizados a estos pacientes son más completos, ya que son los últimos pacientes de los que más datos y conclusiones podemos extraer. En esta muestra existe un alto número de pacientes con RMC, lo que permite que en estos pacientes se realice un seguimiento más exhaustivo y un tratamiento más preciso por el más amplio y detallado conocimiento de las características de su enfermedad.

## 8. CONCLUSIONES

Aunque se trata de un estudio en una serie pequeña de pacientes, este proyecto aporta nuevos datos sobre el perfil de afectación cardíaca combinando biomarcadores séricos, junto con parámetros de imagen (ecocardiograma y RMN) en el momento del diagnóstico de pacientes con amiloidosis AL:

- Existen variables de imagen cardíaca que tienen implicaciones pronósticas y en la estratificación del riesgo de pacientes con amiloidosis como son el grosor relativo del VI y la E/e' de los parámetros ecocardiográficos, y el realce, el grosor máximo y el VEC, de la RMC. Debería considerarse su inclusión en nuevos modelos de estratificación del riesgo junto con los biomarcadores séricos.
- La escala de la Mayo ha demostrado ser un buen predictor de la mortalidad para pacientes de alto riesgo en nuestra muestra, junto con los grosores de pared, medidos tanto por ecocardiograma como por RMC. El grupo de pacientes con  $VEC \geq 0,48$  tuvo una mediana de supervivencia global de tan solo 10 meses, por lo que este parámetro de ser confirmado en otra serie independiente podría ser considerado un factor pronóstico importante.
- La mayoría de los pacientes al diagnóstico han presentado estadios de alto riesgo cardíaco lo que supone un peor pronóstico y lo que pone de manifiesto su infradiagnóstico y la necesidad de una detección precoz para mejorar el tratamiento dirigido y la supervivencia de estos pacientes.
- La afectación cardíaca es una de las formas más frecuentes de presentación lo que conlleva una enorme morbimortalidad. Es importante mantener un alto nivel de sospecha clínica, dado que la mayor parte de los pacientes han presentado síntomas cardiovasculares o alteraciones en las pruebas de imagen al diagnóstico.
- Los resultados obtenidos concuerdan con lo publicado en otras series, pero parámetros como el SLG o la ratio ápex-base de ecocardiograma, junto con el T1 y el T2 de RMC, no han demostrado ningún tipo de asociación estadísticamente significativa por la falta de datos, la obtención operador-dependiente del parámetro y el tamaño de la muestra.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet* [Internet]. 2016 [citado 9 May 2022] ;387(10038):2641–54. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01274-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X)
2. Merlini G, Wechalekar AD, Palladini G. Systemic light chain amyloidosis: An update for treating physicians. *Blood*. 2013;121(26):5124–30.
3. Merlini G, Bellotti V. Molecular Mechanisms of Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003;349(6):583–96.
4. González de la Calle V, García-Sanz R, Mateos MV. Amiloidosis primaria. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2016 [citado 9 May 2022];147(3):121–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.02.018>
5. Martínez-naharro A, Hawkins PN, Fontana M. Cardiac amyloidosis Cardiac AL amyloidosis. *Clin Med (Northfield Il)*. 2018;18(2):30–5.
6. Bhogal S, Ladia V, Sitwala P, Cook E, Bajaj K, Ramu V, et al. Cardiac Amyloidosis: An Updated Review With Emphasis on Diagnosis and Future Directions. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2018 [citado 9 May 2022];43(1):10–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2017.04.003>
7. Mohty D, Damy T, Cosnay P, Echahidi N, Casset-Senon D, Viro P, et al. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2013 [citado 9 May 2022];106(10):528–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2013.06.051>
8. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1)38.
9. Muchtar E, Dispenzieri A, Gertz MA, Kumar SK, Buadi FK, Leung N, et al. Treatment of AL Amyloidosis: Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Statement 2020 Update. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(6):1546–77.
10. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: A position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42(16):1554–68.
11. Pregoner-Wenzler A, Abraham J, Barrell K, Kovacsovic T, Nativi-Nicolau J. Utility of Biomarkers in Cardiac Amyloidosis. *JACC Hear Fail* [Internet]. 2020 [citado 9 May 2022];8(9):701–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.03.007>
12. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30(9):989–95.
13. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al.

- Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2004;104(6):1881–7.
14. Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadalca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*. 2003;107(19):2440–5.
  15. Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, Fontana M. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 9 May 2022];17(7):413–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0334-7>
  16. Vidal-Perez R, Vázquez-García R, Barge-Caballero G, Bouzas-Mosquera A, Soler-Fernandez R, Larrañaga-Moreira JM, et al. Diagnostic and prognostic value of cardiac imaging in amyloidosis. *World J Cardiol*. 2020;12(12):599–614.
  17. Pan JA, Kerwin MJ, Salerno M. Native T1 mapping, extracellular volume mapping, and late gadolinium enhancement in cardiac amyloidosis: A meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2020;13(6):1299–310. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.03.010>
  18. Wang TKM, Brizneda MV, Kwon DH, Popovic ZB, Flamm SD, Hanna M, et al. Reference Ranges, Diagnostic and Prognostic Utility of Native T1 Mapping and Extracellular Volume for Cardiac Amyloidosis: A Meta-Analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2021;53(5):1458–68.
  19. Oubari S, Naser E, Papathanasiou M, Luedike P, Hagenacker T, Thimm A, et al. Impact of time to diagnosis on Mayo stages, treatment outcome, and survival in patients with AL amyloidosis and cardiac involvement. *Eur J Haematol*. 2021;107(4):449–57.
  20. Buss SJ, Emami M, Mereles D, Korosoglou G, Kristen A V, Voss A, et al. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: Incremental value compared with clinical and biochemical markers. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(12):1067–76.
  21. Giblin GT, Cuddy SAM. Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(10):1–11.
  22. Wu Y, Pu C, Zhu W, He C, Fei J, Hu H. A Risk Score to Diagnose Cardiac Involvement and Provide Prognosis Information in Patients at Risk of Cardiac Light-Chain Amyloidosis. *Front. Cardiovasc. Med*. 2022;9:817456
  23. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum Cardiac Troponins and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide : A Staging System for Primary Systemic Amyloidosis. *Journal of Clinical Oncology* 2022;22(18):3751–7.
  24. Milani P, Merlini G, Palladini G. Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases Light Chain Amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2018 [citado 9 May 2022];10(101):1–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2018.022>
  25. Clemmensen TS, Eiskjær H, Ladefoged B, Mikkelsen F, Sørensen J, Granstam S, et al. Prognostic implications of left ventricular myocardial work indices in cardiac

- amyloidosis. . Eur Heart J Cardiovasc Imaging [Internet]. 2021;22(6):695–704. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jeaa097>
26. Kyrouac D, Schiffer W, Lennep B, Fergestrom N, Zhang KW, Gorcsan J, et al. Echocardiographic and clinical predictors of cardiac amyloidosis: limitations of apical sparing. ESC Hear Fail. 2022;9(1):385–97.
  27. Agha AM, Palaskas N, Patel AR, Decara J, Parwani P, Iliescu C, et al. Cardiac Magnetic Resonance Predicting Outcomes Among Patients at Risk for Cardiac AL Amyloidosis. Front Cardiovasc Med 2021;8(June):1–8.
  28. Dittrich T, Kimmich C, Hegenbart U, Schönland SO. Prognosis and staging of AL amyloidosis. Acta Haematol. 2020;143(4):388–400.



## ANEXOS

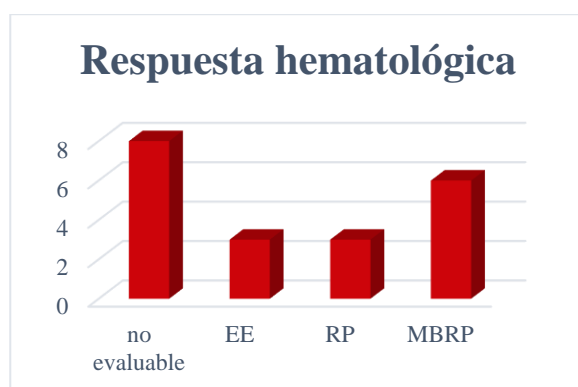
### *Anexo I – Principales factores pronósticos en Amiloidosis AL*

<b>BIOMARCADORES</b>	<b>Puntos de corte</b>
NT-proBNP	> 2736 / >8500 pg/ml
BNP	>700 pg/ml
Troponina T	>0.03/≥0.035 µg/L
Troponina I	>70/100 ng/L
NYHA	>2
Arritmia auricular	Presencia
Presión arterial sistólica	<100mmHg
Ácido úrico	>8 mg/dL
Albúmina	≤30 g/L
Proteinuria	>5 g/24h
FGR	<50 mL/min
<b>RELACIONADOS CON EL TUMOR</b>	
CP en MO	>1% CP clonales
Biopsia de MO	≥10%
Proteína M en orina	continua o >1 g/24
iFLC sérico	>125 / 150 mg/L
dFLC	>180 mg/L
Ganancia 1q21	Presencia
t(11;14)	Presencia
Delección de 17p	en >50% células
<b>PARÁMETROS DE ECOCARDIOGRAFÍA</b>	
<b>Morfológicas</b>	
Septo	>12/>15mm
Grosor relativo de VI	>0,6
TAPSE	<1,9cm
Volumen indexado de AI	>34ml/m <sup>2</sup>
Engrosamiento valvular	Presencia
Derrame pericárdico	Presencia
<b>Funcionales</b>	
FEVI	<45%/50%
E/e' ratio	>11
Velocidades a', e', S'	<5cm/s
GLS	< -15 %
ratio ápex-base	<2,9
<b>PARÁMETROS DE RMC</b>	
Realce	Presencia y distribución
T1 nativo	Según dispositivo
T2	Según dispositivo
VEC	>0,4 (40%)
<b>RESPUESTA HEMATOLÓGICA Y ORGÁNICA</b>	

## Anexo 2 – Tratamiento recibido por los pacientes de la muestra y su respuesta

<b>TRATAMIENTO</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<i>Abstención</i>	1	2,5
<i>Melfalán-Dexa-Velcade</i>	2	5
<i>Velcade-Cf-Dexa</i>	2	5
<i>Ciclofosfamida-Pred</i>	1	2,5
<i>Ciclofosfamida-Dexa</i>	1	2,5
<i>TASPE</i>	4	10
<i>Bor-Lenalidomida-Dexa</i>	1	2,5
<i>Lenalidomida-Cf-Dexa</i>	3	7,5
<i>Melfalán-Dexa</i>	6	15
<i>Dara-Cf-Bor-Dexa</i>	3	7,5
<i>Dara-Cf-Bor-Dexa-TASPE</i>	1	2,5
<i>Cf-Bor-Dexa</i>	15	37,5

**Tabla A1.** Tabla resumen de los tratamientos recibidos por los pacientes con amiloidosis AL de la muestra. DEXA=Dexametasona; Cf=Ciclofosfamida; Pred=Prednisona; TASPE=Trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos; Dara=Daratumumab; Bor=Bortezomib



**Figura A1.** Diagrama de barras que muestra el tipo de respuesta hematológica que hicieron los paciente a la primera línea de tratamiento. EE= enfermedad estable; RP=respuesta parcial; MBRP=Muy buena respuesta parcial (Fuente: Elaboración propia)



**Figura A2.** Diagrama de barras que expone la diferencia entre los pacientes que hicieron algún tipo de respuesta orgánica y los que no respondieron. RP=respuesta parcial; RC= respuesta completa (Fuente: Elaboración propia)

**Anexo 3 – Tablas descriptivas de los parámetros de imagen según los puntos de corte establecidos.**

<b>ECO</b>	<i>N</i>	<i>Porcentaje %</i>	<b>RMC</b>	<i>N</i>	<i>Porcentaje %</i>
<b>Septo</b>			<b>Grosor</b>		
<1,2	13	32,5	<b>Máx</b>		
≥1,2	27	67,5	<12	5	27,8
<b>Total</b>	40	100	≥12	13	72,2
<b>Grosor rel</b>			<b>Total</b>	18	100
<b>VI</b>			<b>T1</b>		
<0,6	15	39,5	<993,1	6	31,6
≥0,6	23	60,5	≥993,1	13	68,4
<b>Total</b>	38	100	<b>Total</b>	19	100
<b>TAPSE</b>			<b>T2</b>		
≤1,9	20	62,5	<51,8	1	5,6
<1,9	12	37,5	≥51,8	17	94,4
<b>Total</b>	32	100	<b>Total</b>	18	100
<b>E/e'</b>			<b>VEC</b>		
<11	12	41,4	<0,4	4	25
≥11	17	58,6	≥0,4	12	75
<b>Total</b>	29	100	<b>Total</b>	16	100
<b>Volumen</b>					
<b>AI</b>					
<34	13	44,8			
≥34	16	55,2			
<b>Total</b>	29				
<b>SLG</b>					
≤ -15/	10	47,6			
> -15/	11	52,4			
<b>Total</b>	21	100			

**Tabla ECO - RMC.** Esta tabla doble muestra el número y porcentaje de pacientes que se encuentran por encima y por debajo de los puntos de corte establecidos como límite en los parámetros de imagen. *VI*= ventrículo izquierdo; *rel*= relativo; *TAPSE*=Desplazamiento del plano del anillo tricúspideo; *AI*=Aurícula izquierda; *SLG*=Strain longitudinal global; *VEC*= Volumen extracelular; *Máx*=Máximo (Fuente: Elaboración propia)

## *Anexo 4 – Informe de aprobación del proyecto por el Comité de Ética del CAUSA.*

**COMPLEJO  
ASISTENCIAL  
UNIVERSITARIO  
DE SALAMANCA**

Paseo de San Vicente, 58-182  
37007 Salamanca  
Comité Ético de Investigación con  
Medicamentos  
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es

### **DICTAMEN DEL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL AREA DE SALUD DE SALAMANCA**

Doña CONCEPCIÓN TURRIÓN GÓMEZ, Secretaria Técnica del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Salamanca,

#### **CERTIFICA**

Que este Comité, en su reunión del 28/03/2022 CEIm Ref. 2022/03 ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado

#### **EVALUACIÓN CARDIOLÓGICA EN PACIENTES CON AMILOIDOSIS AL EN CAUSA**

Código CEIm: PI 2022 03 949

del que es Investigador Principal Dña Ana Llamazares de la Moral  
del Servicio de Hematología

valorado de acuerdo con la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para investigaciones médicas con seres humanos, así como el resto de principios éticos y normativa legal aplicable en función de las características del estudio,

Considera que dicho estudio cumple los requisitos necesarios y es viable para su realización en este centro, por lo que **INFORMA FAVORABLEMENTE** para la realización de dicho estudio

Y para que conste, lo firma en Salamanca con fecha 30 de marzo de 2022

TURRIÓN GÓMEZ MARIA  
DE LA CONCEPCIÓN -  
07986126C

Firmado digitalmente por  
TURRIÓN GÓMEZ MARIA DE LA  
CONCEPCIÓN - 07986126C  
Fecha: 2022.03.31 09:20:21  
+02'00'

LA SECRETARIA

Fdo.: Dña. Concepción Turrión Gómez

#### **Composición del CEIm del Área de Salud de Salamanca**

*Presidente:* D. Luis Muñoz Bellvis (Jefe de Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo)

*Vicepresidente:* D. Enrique Nieto Manibardo (Delegado de protección de datos del CAUSA)

*Secretaria:* Dña. Concepción Turrión Gómez (Farmacéutica y Bioquímica. Titulada Superior de Investigación - Representante Comité Científico - IBSAL). *Vocales:* D. Ricardo Tostado Menéndez (Farmacólogo Clínico); Dña. Silvia Jiménez Cabrera (Farmacia Hospitalaria); Dña. Ascensión Hernández Encinas (Profesora Titular Matemática aplicada, Universidad de Salamanca. Presidenta ASCOL, representante de los pacientes); Dña. M<sup>a</sup> Teresa Arias Martín (Enfermera de Salud Mental. Miembro del Comité de Bioética Asistencial); Dña. M<sup>a</sup> del Carmen Arias de la Fuente (Técnico Gestor de Ensayos Clínicos); Dña. Berta Bote Bonaechea (Especialista en Psiquiatría); Dña. Ángela Rodríguez Rodríguez (Responsable Unidad de Enfermera. S. de Hematología); D. Guzmán Franch Arcas (Especialista en Cirugía General y Aparato Digestivo); D. Antonio Márquez Vera (Fisioterapeuta); Dña. Ana Martín García (Especialista en Cardiología); Dña. Teresa Martín Gómez (Especialista en Oncología); Dña. Concepción Rodríguez Barrueco (Farmacéutica de Atención Primaria); Dña. Carmen Velayos Castelo (Profesora Titular Ética y Filosofía Política, Universidad de Salamanca); D. Manuel Ángel Gómez Marcos (Médico de Atención Primaria. Responsable de la Unidad de Investigación de Atención Primaria de Salamanca), Dña. Belén Vidriales Vicente (Hematología)

Anexo 5- Compromiso de confidencialidad firmado.



ANEXO I

Protocolo

Compromiso de confidencialidad destinado a alumnos

D. ANA LLAMAZARES DE LA MORAL  
con DNI/NIF/NIE 7.1478803R tiene la condición de personal en formación en régimen de  
alumnado en el Centro Sanitario DE SALAMANCA como:

• Alumno universitario de Grado:

- |  |   |   |                                     |
|--|---|---|-------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Medicina | <input type="checkbox"/> Farmacia               | <input type="checkbox"/> Odontología                    | <input type="checkbox"/> Enfermería |
| <input type="checkbox"/> Fisioterapia        | <input type="checkbox"/> Terapia Ocupacional    | <input type="checkbox"/> Logopedia                      | <input type="checkbox"/> Podología  |
| <input type="checkbox"/> Óptica-optometría   | <input type="checkbox"/> Dietista-nutricionista | <input type="checkbox"/> Otros titulados universitarios |                                     |

• Estudiantes universitarios de post-grado/investigadores:

- |                                 |                                    |  |                                       |
|---------------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Master | <input type="checkbox"/> Doctorado | <input type="checkbox"/> Título propio | <input type="checkbox"/> Investigador |
|---------------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------------|

• Estudiantes de formación profesional de la familia sanitaria:

- Técnico de grado medio en: .....
- Técnico de grado superior en: .....

Declara que,

1. Reconoce que los pacientes tienen derecho al respeto de su personalidad, dignidad humana e intimidad y a la confidencialidad de toda la información relacionada con su proceso.
2. También reconoce que los pacientes tienen derecho a que se respete el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, y a que nadie pueda acceder a ellos sin previa autorización.
3. De acuerdo con el artículo 10 de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, reconoce que tiene el deber de mantener secreto respecto a la información a la que acceda en el desarrollo de su actividad, comprometiéndose a prestar el máximo cuidado y confidencialidad en el manejo y custodia de cualquier información/documentación durante su periodo formativo y una vez concluido el mismo.
4. Reconoce que no procede transferir, duplicar o reproducir todo o parte de la información a la que tenga acceso con motivo de su actividad en el Centro, no pudiendo utilizar los datos proporcionados por el mismo para finalidades distintas a la formación, o aquellas otras para las que fuera autorizado por la dirección del Centro.
5. Conoce y acepta el Protocolo mediante el que se determinan pautas básicas destinadas a asegurar y proteger el derecho a la intimidad del paciente por los alumnos relacionados con las Ciencias de la Salud.
6. Está enterado de que es responsable personal de acatar el deber de confidencialidad y de que su incumplimiento puede tener consecuencias penales, disciplinarias o incluso civiles.

Por todo ello se compromete a que su conducta en el Centro Sanitario se adecue a lo previsto en los apartados anteriores de esta declaración responsable, que se suscribe por duplicado,

En SALAMANCA, a 8 de FEBRERO de 2022

Fdo.:

ANA  
LLAMAZARES  
DE LA MORAL  
71478803R

Ejemplar interesado

Ejemplar Centro Sanitario

