

**RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA
BIOPSIA DE GRASA ABDOMINAL EN
SOSPECHA DE AMILOIDOSIS EN EL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE
CASTELLÓN**

GRADO EN MEDICINA

Trabajo de Fin de Grado

Universitat Jaume I

Autora

Nara Vidal Escrig

Tutores

Dr. Miquel Armengot Carbó

Dr. Gerard Pitarch Bort

Sección de Dermatología

Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS)

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Jaume I la formación y recursos ofrecidos para el enfoque del TFG.

A los profesores Paula Carrasco Espí, Francisco Herrero Machancoses y Marisa Rebagliato Ruso por guiarme para la realización del análisis de los datos estudiados.

Agradezco al Hospital General de Castellón por su contribución a la realización de este estudio.

Agradezco a mis tutores, Miquel Armengot Carbó y Gerard Pitarch Bort, por aconsejarme y orientarme en todo momento durante la realización de este trabajo.

Dedicado a mi familia y novio, por haberme apoyado en todo momento desde el inicio de mi formación como médico.



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG: RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LA BIOPSIA DE GRASA ABDOMINAL EN SOSPECHA DE AMILOIDOSIS EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE CASTELLÓN

ALUMNO/A: NARA VIDAL ESCRIG

DNI: 20918887L

PROFESOR/A TUTOR/A:

Fdo (Tutor/a): MIQUEL ARMENGOT CARBÓ

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno): GERARD PITARCH BORT

ÍNDICE

Resumen	5
Abstract	6
Extended summary	7
Introducción	10
Planteamiento del problema	12
Objetivos	14
Material y métodos	15
Diseño del estudio	15
Población de estudio	15
Criterios de selección	15
Muestra y muestreo	15
Variables medidas	16
Recogida y análisis de datos	17
Equipo de investigación y sus funciones	18
Aspectos éticos	19
Resultados	20
Pacientes derivados para biopsia de grasa abdominal	20
Descripción de las pruebas diagnósticas realizadas	22
Análisis de la biopsia de grasa abdominal	24

Análisis de otro tipo de biopsias	25
Análisis de gammagrafía con Tc 99 y estudio genético	27
Análisis del diagnóstico definitivo y tipo amiloidosis sospechada	28
Discusión	29
Biopsia de grasa abdominal para el estudio de amiloide	29
Otros tipos de biopsias para el estudio de la amiloidosis	31
Otros tipos de pruebas para el estudio de la amiloidosis	33
Tipo de amiloidosis sospechada y diagnóstico final de amiloidosis	34
Conclusiones	36
Limitaciones	37
Implicaciones prácticas e investigaciones posteriores	38
Bibliografía	39
Anexo I	43
Anexo II	45

RESUMEN

Antecedentes: la amiloidosis es una enfermedad de depósito de proteínas que ocasiona daños en los órganos en los que se acumula. Para su diagnóstico se emplea como primera prueba la biopsia de grasa abdominal.

Objetivo: estudiar el rendimiento de las biopsias de grasa abdominal para sospecha de amiloidosis realizadas en el Departamento de Salud de Castellón.

Métodos: estudio transversal retrospectivo de los datos recogidos a través de registros clínicos anonimizados de los pacientes a los que se ha realizado biopsia de grasa abdominal en el Departamento de Salud de Castellón entre enero de 2015 y enero de 2020. Las variables principales estudiadas fueron el resultado de la biopsia de grasa abdominal y el diagnóstico definitivo del paciente.

Resultados: la sensibilidad de la biopsia de grasa abdominal resultó del 12.5%; la especificidad y el valor predictivo positivo fueron del 100%. La biopsia de recto obtuvo 3 resultados positivos y 2 negativos. Los resultados de la biopsia de glándulas salivales, médula ósea y otros órganos no fueron concluyentes. La gammagrafía con tecnecio 99 y el estudio genético presentan mayor eficacia en amiloidosis cardíaca y genética, respectivamente.

Conclusiones: la biopsia de grasa abdominal presenta una baja sensibilidad (12.5%), lo que la hace inadecuada para descartar amiloidosis, aunque si podría tener valor como primera aproximación diagnóstica por ser poco invasiva. No obstante, hemos observado que la biopsia de recto y glándulas salivales ofrecen mejores resultados siendo también técnicas poco invasivas.

Palabras clave: amiloidosis, biopsia de grasa abdominal, diagnóstico definitivo.

ABSTRACT

Background: Amyloidosis is a protein deposit disease that causes damage to the organs in which it accumulates. For its diagnosis, abdominal fat biopsy is used as the first test.

Objective: To study the performance of abdominal fat biopsies for suspected amyloidosis carried out in the Health Department of Castellón.

Methods: Retrospective cross-sectional study of the data collected through anonymized clinical patient records who underwent abdominal fat biopsy in the Health Department of Castelló between January 2015 and January 2020. The main variables studied were the inclusion of abdominal fat biopsy and definitive diagnosis of the patient.

Results: The sensitivity of abdominal fat biopsy was 12.5%; the specificity and positive predictive value were 100%. The rectal biopsy obtained 3 positive and 2 negative results. Biopsy results of salivary glands, bone marrow, and other organs were inconclusive. Technetium-99 scintigraphy and genetic study are more effective in cardiac and genetic amyloidosis, respectively.

Conclusions: Abdominal fat biopsy has a low sensitivity (12.5%), which makes it inadequate to rule out amyloidosis, although it could have value as a first diagnostic approach because it is minimally invasive. However, we have observed that rectal biopsy and salivary glands biopsy offer better results, being also minimally invasive techniques.

Key words: amyloidosis, abdominal fat biopsy, final diagnosis.

EXTENDED SUMMARY

Introduction

Amyloidosis is a deposit disease in which misfolded proteins called amyloid are produced, causing damage to the organs in which they are deposited. It is a serious disease, so its early detection is essential to improve the prognosis of patients who suffer from it.

The diagnosis of amyloidosis is complex because it is a rare disease, in which the signs and symptoms are very heterogeneous. To reach the “Gold Standard” diagnosis, a biopsy of the affected tissue is required with Congo Red staining in which apple-green birefringence is observed by polarized light.

Currently, the clinical practice guidelines of the Spanish Society of Hematology and Hemotherapy propose performing an abdominal fat biopsy as the first diagnostic approach. However, a high percentage of false negatives has been reported for this test.

The objective of this research study is to observe the diagnostic performance of abdominal fat biopsies with suspected amyloidosis carried out between January 2015 and January 2020 at the Department of Health of Castellón. Likewise, the results of the included tests carried out will be analyzed in order to compare them with abdominal fat biopsy.

Methods

A retrospective cross-sectional study has been carried out, analyzing both the patients and the tests they have undergone. The sample size was determined by the number of patients who underwent abdominal fat biopsy between January 2015 and January 2020 at the Department of Health of Castellón.

The main variables analyzed were the included the abdominal fat biopsy and the definitive diagnosis of the patient. In addition, other variables such as age, sex, type of suspected amyloidosis, requesting service, presence of systemic included, monoclonal included and; biopsy of abdominal fat, rectum, salivary glands, bone marrow, other tissues, technetium 99 scintigraphy and genetic study, together with all its results.

All data were extrapolated to an Excel document and analyzed using the SPSS statistical software. Qualitative variables were described using frequencies, percentages and simple contingency tables; who underwent the chi square test.

Quantitative variables were analyzed using the normality test and were described through the median and range.

Results

Our sample comprises a total of 28 patients; 20 of them men (71.4%) and the remaining 8, women (28.6%). The median age of our sample is 66.5 years. The majority type of suspected amyloidosis is AL, corresponding to 85.7% of patients.

Among the 28 abdominal fat biopsies performed in total, only one positive result was obtained with a definitive diagnosis of amyloidosis. The rest, 27 patients, obtained a negative result; Of these, 7 were false negatives (25%). With these data we obtained a sensitivity of abdominal fat biopsy of 12.5% and a specificity and positive predictive value of 100% respectively.

As for the included the tests carried out, these have been carried out when the abdominal fat biopsy has been negative. In the first place, in the rectal biopsy we have obtained 3 positive results out of 5. Regarding the salivary gland biopsy, it has only been performed in one patient, so the results are not conclusive. Regarding the bone marrow biopsy, we have not obtained any positive result. Finally, in the biopsy of other organs we have obtained one positive result out of 3.

With regard to non-invasive tests, in scintigraphy with technetium 99 we have obtained 3 positive results out of 4. On the other hand, the genetic study could not be analyzed, since it was only carried out on one patient.

Conclusion

Our study shows a very low sensitivity of 12.5% for abdominal fat biopsy in the study of amyloidosis, contrasting with the results obtained in the reviewed studies in which the sensitivity was around 50%. For this reason, it is postulated that abdominal fat biopsy may not be the most appropriate first diagnostic approach due to the sensitivity obtained.

Regarding the included tests, in the rectal biopsy we have obtained a positive results, which agrees with the studies reviewed which showed a sensitivity around 94%. With regard to salivary gland biopsy, we have not been able to analyze it because it was only performed once in our study and, comparing it with other publications, we have concluded that it is an underused technique in our service that could provide many advantages due to its low morbidity and high sensitivity. Regarding bone marrow biopsy, we have not obtained any positive result, that contrasts with that of 60% reflected in the bibliography. Likewise, regarding to non-invasive tests, our results in technetium-99 scintigraphy have been very positive results; however, reviewing published articles, it is concluded that these results are so positive because in our case it was performed on a patient with cardiac amyloidosis, in which the sensitivity for said test greatly increases. With regard to the genetic study, this could not be analyzed due to its being carried out only on one patient. Even so, we conclude, as in the case of technetium-99 scintigraphy, that this test should be reserved for cases with genetic amyloidosis.

Conclusions

It has been seen that abdominal fat biopsy is not a high performance test as a first approximation for the diagnosis of amyloidosis due to its low sensitivity. Moreover, we have found other minimally invasive tests, such as rectal biopsy, which could be an effective alternative. Finally, technetium-99 scintigraphy and genetic study would be reserved for cases of cardiac amyloidosis and genetic amyloidosis, respectively.

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis es una enfermedad de depósito que acontece cuando se produce en el organismo una proteína anormal llamada amiloide y esta se deposita extracelularmente en distintos órganos del cuerpo impidiendo su correcto funcionamiento. Las fibrillas amiloides son susceptibles de producirse a partir de un gran número de proteínas del organismo, las cuales son conocidas como proteínas amiloidogénicas. Estas proteínas, histológicamente, se caracterizan por presentar congofilia, es decir, coloración rojiza tras aplicar la tinción Rojo Congo⁽¹⁾⁽²⁾ y birrefringencia verde manzana tras observar las muestras con luz polarizada⁽³⁾. Actualmente, se han descrito más de 36 tipos de proteínas que pueden producir amiloidosis; por este motivo, no existe un solo tipo de amiloidosis.
(4) (5)

En cuanto a los subtipos de amiloidosis, estos son clasificados en función del tipo de proteína amiloide acumulada, la afectación orgánica que produce y la implicación de factores genéticos. Entre ellos, destacan por su mayor prevalencia en la población la amiloidosis AL (amiloidosis de cadenas ligeras de inmunoglobulina, amiloidosis sistémica primaria) y la amiloidosis AA o amiloidosis sistémica secundaria. Otros tipos existentes de amiloidosis son las de tipo hereditario y las localizadas.⁽⁴⁾

La amiloidosis sistémica primaria es la manifestación de la proliferación de células plasmáticas las cuales producen una cadena ligera monoclonal, mientras que la secundaria se debe a una complicación de enfermedades inflamatorias crónicas graves de origen tanto infeccioso como no infeccioso, como tuberculosis, lepra, osteomielitis, bronquiectasias, artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, o espondilitis anquilosante.

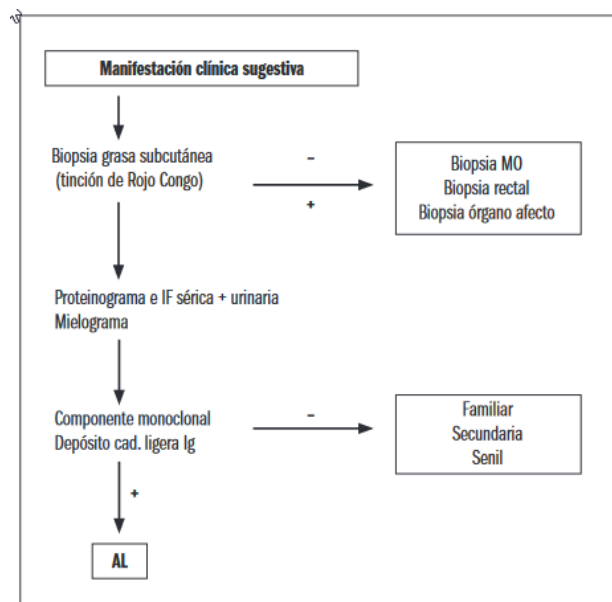
En relación a los signos y síntomas que produce la enfermedad, estos varían en gran medida en función de la afectación en cada paciente. Los órganos que se ven afectados de una manera más importante son el corazón, riñón, sistema nervioso e hígado. Esto provoca manifestaciones como hipertrofia biventricular, dilatación auricular, síndrome nefrótico, engrosamiento de las válvulas, hipertensión portal, neuropatía periférica, disfunción sistólica, hemorragias cerebrales, trastorno de la motilidad y absorción del tracto gastrointestinal, entre muchas otras manifestaciones.⁽⁵⁾

Es preciso remarcar el hecho de que el depósito de amiloide en órganos vitales puede ensombrecer el pronóstico vital de los pacientes con esta enfermedad. Por ello, una

confirmación diagnóstica temprana y un tratamiento precoz es esencial para mejorar el pronóstico de dichos pacientes.⁽⁵⁾

A fin de llegar al diagnóstico de amiloidosis, en primer lugar debe existir una sospecha de amiloidosis en base a la clínica o antecedentes médicos y familiares del paciente. A continuación, según la guía de práctica clínica actual publicada por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia a todo paciente con sospecha de amiloidosis se le debe realizar una historia clínica y exploración física completas, con especial atención a síndromes asociados. A continuación, se deben pedir analítica básica, estudio proteico en suero, determinación de cadenas libres en suero, estudio proteico en orina y determinación de troponinas y péptido natriurético. Para el diagnóstico de confirmación se realizará en primer lugar una biopsia de grasa subcutánea con tinción de Rojo Congo; si ésta resulta negativa, se realizará una biopsia rectal; si ésta también resultara negativa, se procedería a la realización de una biopsia de órgano afecto y a continuación, se realizará una tipificación inmunohistoquímica del depósito tisular (ver Figura 1)⁽¹¹⁾

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la amiloidosis.



Nota. Figura extraída de Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.

Por todo esto, se concreta que el estándar de oro en el diagnóstico de la amiloidosis se basa en la tinción de Rojo Congo, si bajo microscopía con luz polarizada se observa en el tejido afectado una birrefringencia verde-manzana se considera diagnóstico de amiloidosis.⁽¹¹⁾ Finalmente, se procederá a realizar un estudio de extensión (radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, endoscopia) para conocer los órganos afectos.⁽⁷⁾⁽⁸⁾ Asimismo, existen otros tipos de pruebas no invasivas las cuales se pueden emplear para complementar el diagnóstico específico de ciertos tipos de amiloidosis. Entre ellas destaca la gammagrafía con tecnecio 99 que sirve para el diagnóstico diferencial entre amiloidosis relacionada con la transtiretina y la amiloidosis cardiaca por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal en pacientes con amiloidosis cardiaca.⁽⁹⁾ Del mismo modo, también existen pruebas genéticas que permiten diagnosticar los subtipos genéticos de amiloidosis como son la amiloidosis por transtiretina, polineuropatía amiloidótica familiar, cardiomiopatía amiloidótica familiar, amiloidosis sistémica familiar y amiloidosis relacionada con el gen TTR.⁽¹⁰⁾

Planteamiento del problema

La amiloidosis es una enfermedad que de no ser diagnosticada puede comprometer de manera grave la salud de los pacientes que la padecen, por ello es preciso emplear un algoritmo diagnóstico efectivo.⁽⁵⁾ Para el diagnóstico de confirmación, la primera prueba empleada en nuestro medio es la biopsia de grasa abdominal como se refleja en las guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. No obstante, se ha descrito que esta prueba tiene un alto porcentaje de falsos negativos.⁽⁴⁾ En este estudio se pretende describir los resultados de las diferentes pruebas realizadas en nuestro centro, para así poder valorar la necesidad de un posible cambio a otro tipo de biopsias con mayor capacidad diagnóstica.^{(11) (12) (13)}

Además de la biopsia de grasa abdominal, se pueden utilizar otras técnicas como la biopsia de glándulas salivales menores, mucosa rectal y médula ósea.

En cuanto a la biopsia de mucosa rectal, es el método más empleado tras la biopsia de grasa abdominal a pesar de que su utilidad no ha sido demostrada en todos los estudios realizados y precisa de preparación para el paciente, discomfort, y la posibilidad de que se le produzca un sangrado o perforación.⁽⁴⁾ La biopsia de médula ósea, por su parte, tiene una sensibilidad descrita del 50-60%, pero resulta también más invasiva que la biopsia de grasa abdominal⁽⁴⁾⁽¹⁴⁾

Uno de los métodos que resultan más interesantes como alternativa a la biopsia de grasa abdominal es la biopsia de glándulas salivares menores, que ha demostrado ser una técnica simple, segura, con pocos efectos secundarios y de poca severidad y cuya sensibilidad para el diagnóstico de la amiloidosis es superior a la biopsia de grasa abdominal, de un 89% . Por ello, se podría plantear como primera aproximación diagnóstica para la amiloidosis.^{(11) (12) (13)(15)}

OBJETIVOS

Objetivo principal: estudiar el rendimiento diagnóstico de las biopsias de grasa abdominal para sospecha de amiloidosis realizadas en un periodo de 5 años en el Departamento de Salud de Castellón.

Objetivos secundarios:

- I. Estudiar la tasa de positividad de las biopsias de grasa abdominal realizadas en los últimos 5 años en el Departamento de Salud de Castellón
- II. Analizar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la biopsia de grasa abdominal.
- III. Describir las características de los pacientes sometidos a biopsia de grasa abdominal
- IV. Identificar qué técnicas realizadas presentan mejores resultados para el diagnóstico de amiloidosis

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se ha realizado un estudio transversal retrospectivo en el que se evalúa el rendimiento diagnóstico de la biopsia de grasa abdominal en pacientes con sospecha de amiloidosis. Los datos han sido proporcionados por el Hospital General de Castellón. De manera retrospectiva, hemos obtenido las historias clínicas de los pacientes que cumplen criterios para entrar en el estudio.

Previamente al estudio, se ha revisado bibliografía referente al tema en diferentes bases de datos (Medline, Cochrane, UpToDate) empleando los siguientes términos : diagnosis of amyloidosis, fat pad biopsy in amyloidosis, types of amyloidosis.

El estudio se ha realizado durante el curso 2021/2022 en la Sección de Dermatología del Hospital General Universitario de Castellón, correspondiendo a un Trabajo de Fin de Grado de la Universitat Jaume I del Grado de Medicina, Castellón de la Plana.

Población de estudio

Pacientes derivados a dermatología para el estudio de sospecha de amiloidosis en el Departamento de Salud de Castellón a lo largo de un periodo de 5 años comprendido entre enero de 2015 y enero de 2020.

Criterios de selección

Se han incluido todos los pacientes a los que se les ha realizado biopsia de grasa abdominal para estudio de sospecha de amiloidosis durante el periodo comprendido entre enero de 2015 y enero de 2020, en el Departamento de Salud de Castellón.

Muestra y muestreo

El tamaño de la muestra ha sido determinado por el número de casos derivados por otros servicios para el estudio de la amiloidosis sistémica mediante biopsia de grasa abdominal.

La búsqueda de casos se ha realizado a través del programa informático utilizado en el Servicio de Anatomía Patológica (Patwin), identificando a través del mismo todas las biopsias de grasa abdominal con diagnóstico de sospecha de amiloidosis realizadas a lo largo del periodo de estudio. Una vez identificados los casos, los datos clínicos necesarios se han obtenido de los programas de historia clínica electrónica utilizados en nuestro Departamento: Abucasis y Orion.

Variables medidas

Variables principales:

- **Resultado biopsia grasa abdominal:** variable cualitativa nominal dicotómica definida como presencia o ausencia de amiloide.
- **Diagnóstico definitivo del paciente:** variable cualitativa nominal dicotómica definida como amiloidosis u otro diagnóstico. A efectos del estudio, se ha diagnosticado de amiloidosis todo aquel paciente con una tinción histológica Rojo Congo que presente birrefringencia verde manzana a la luz polarizada, que se trata, actualmente de la prueba “Gold Standard” para su diagnóstico. Asimismo, aquellos cuya tinción haya sido negativa, la amiloidosis ha sido descartada definitivamente (“otro diagnóstico”) en todos aquellos pacientes en los que, en el momento de la recogida de datos (febrero 2022) y tras la realización de todas las pruebas diagnósticas pertinentes, tenían asignado un diagnóstico diferente. Ello supone un seguimiento mínimo de 2 años (2-7 años según el momento de realización de la biopsia de grasa abdominal) y se ha considerado que, de haber tenido realmente amiloidosis sistémica, se habría llegado a dicho diagnóstico en ese periodo de tiempo.

Variables relacionadas con al atención sanitaria:

- **Tipo de amiloidosis sospechada:** variable cualitativa nominal politómica definida como amiloidosis AL, amiloidosis AA, amiloidosis ATTR.
- **Biopsia rectal:** variable cualitativa nominal dicotómica (sí o no).
- **Biopsia salival:** variable cualitativa nominal dicotómica (sí o no).
- **Biopsia médula ósea:** variable cualitativa nominal dicotómica (sí o no).

- **Biopsia de otros órganos:** variable cualitativa nominal dicotómica (sí o no).
- **Servicio solicitante:** variable cualitativa nominal politómica definida como dermatología, hematología, nefrología, cardiología, medicina interna.
- **Presencia de síndrome sistémico relacionado con amiloidosis:** variable cualitativa nominal dicotómica (sí o no).
- **Evidencia de expansión monoclonal celular (proteína monoclonal sérica o urinaria):** variable cualitativa nominal dicotómica (sí o no).
- **Resultado biopsia rectal:** variable cualitativa nominal dicotómica (positivo o negativo).
- **Resultado biopsia salival:** variable cualitativa nominal dicotómica (positivo o negativo).
- **Resultado biopsia médula ósea:** variable cualitativa nominal dicotómica (positivo o negativo).
- **Resultado biopsia de otros órganos:** variable cualitativa nominal dicotómica (positivo o negativo).
- **Gammagrafía con tecnecio 99:** variable cualitativa nominal dicotómica (diagnóstico de amiloidosis o negativo)
- **Estudio genético:** variable cualitativa nominal dicotómica (positivo para mutación de amiloidosis o negativo para mutación de amiloidosis).

VARIABLES RELACIONADAS CON EL PACIENTE:

- **Edad:** del paciente en el momento de la biopsia medida en años. Variable cuantitativa discreta.
- **Sexo:** variable cualitativa nominal dicotómica (hombre o mujer).

Recogida y análisis de datos

Los datos se recogieron mediante el “Cuaderno de Recogida de Datos” a partir de las historias clínicas previamente anonimizadas por el investigador principal, que es a su vez el facultativo responsable de la asistencia, en el HGUCS. Se recogieron los diagnósticos de los diferentes tipos de biopsias realizadas, así como el resto de variables.

Toda esta información se exportó a un documento Excel, para posteriormente ser analizada mediante el software estadístico SPSS®.

Mediante este software, se describieron las variables objeto de nuestro estudio. En cuanto a las variables cualitativas, se emplearon frecuencias absolutas, porcentajes y tablas de contingencia simples; describiendo la asociación entre los resultados de cada una de las pruebas (biopsia de grasa abdominal, biopsia de recto, biopsia de glándulas salivales, biopsia de médula ósea, gammagrafía con tecnecio 99 y estudio genético) y el diagnóstico definitivo; así como el tipo de amiloidosis sospechada y el diagnóstico definitivo empleando tablas de contingencia simples y el método de chi-cuadrado.

La única variable cuantitativa, la edad, se sometió a un test de la normalidad, en el que se vio que esta no era normal y se describió mediante la mediana y el rango.

Equipo de investigación y sus funciones

El equipo de investigación lo constituyen dos facultativos de la especialidad de Dermatología en el HGUCS, ambos tutores del TFG y uno de ellos investigador principal del estudio; junto con una estudiante de sexto de medicina de la UJI.

El investigador principal ha obtenido los permisos necesarios para la elaboración del estudio y anonimizar las historias clínicas siguiendo la normativa vigente.

El trabajo de la estudiante se ha basado en la confección de la base de datos, analizarla de forma estadística, redactar el trabajo escrito, su defensa, documentación y revisión bibliográfica.

Ambos tutores han verificado y garantizado la calidad del proyecto y su correcto desarrollo.

Aspectos éticos

El estudio ha empleado la información de los pacientes a través de su historia clínica, (previamente anonimizada por el investigador principal). Se ha suprimido cualquier dato de carácter identificativo para mantener el anonimato y asegurar la confidencialidad, respetando la “Ley orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales”. A la historia clínica únicamente ha tenido acceso el facultativo responsable de su asistencia. Los datos han estado protegidos y solo se utilizarán para dicho estudio.

Se trata de un estudio observacional que no aplica medicamentos, en una población que abarca entre enero de 2015 y enero de 2020. Atendiendo al artículo 58.2 de “Ley 14/2007, del 3 de julio, de Investigación Biomédica”, se afirma que “el uso de muestras codificadas sin el consentimiento del sujeto fuente es legítimo cuando la obtención del mismo no es posible o representa un esfuerzo no proporcional en el sentido de la investigación”. Con todo ello, junto con la entrega del proyecto de investigación, se solicita la exención de la hoja de información y consentimiento informado al paciente. Esta solicitud resultó aceptada por el CEIM con fecha del 10 de febrero del 2022 (Anexo II).

RESULTADOS

En el periodo de tiempo de estudio, comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 1 de enero de 2020, se realizaron un total de 28 biopsias de grasa abdominal para sospecha de amiloidosis en el Departamento de Salud de Castellón. De ellos, todos los participantes cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

Pacientes derivados para biopsia de grasa abdominal

La [Tabla 1] detalla los pacientes derivados para realización de biopsia de grasa abdominal durante el periodo de estudio. Puede observarse que se han derivado un total de 28 pacientes a los que se les ha realizado biopsia de grasa abdominal. Entre ellos, el grupo mayoritario es el de los hombres, siendo estos 20 pacientes; lo que supone un 71.4% del total de la muestra. Por otra parte, las mujeres son 8 pacientes; constituyendo el 28.6% del total.

En cuanto a la distribución de la muestra por edades, la mediana de edad es 66.5 años siendo el rango intercuartílico entre las edades 54.5 y 78 años.

Por lo que respecta a la presencia de expansión monoclonal entre los pacientes a estudio, 18 de los pacientes estudiados presentaron expansión monoclonal (64.3%) frente al resto, 10 pacientes (35.7%), que no la presentaron.

Por lo que concierne a la presencia de síndrome sistémico, es decir, la presencia de proteinuria, síndrome de túnel carpiano, miocardiopatía, pericarditis, diarrea, estreñimiento, malabsorción, hipertensión, neuropatía periférica, disfunción autonómica (hipotensión postural, impotencia), artritis, esplenomegalia, infiltrados en las glándulas endocrinas, dificultad para tragar, y/o hallazgos inespecíficos como fatiga, dolor de cabeza, parestesias, edema y pérdida de peso ⁽¹⁶⁾; destaca el hecho de que la totalidad de los pacientes presentan síndrome sistémico (28 pacientes, 100%).

Asimismo, los pacientes se han distribuido en función del tipo de amiloidosis sospechada, siendo estos tipos la amiloidosis primaria (AL), amiloidosis secundaria (AA), amiloidosis hereditaria por transtirretina (ATTR). El grupo mayoritario es el de amiloidosis primaria

(AL), formado por 24 de los pacientes estudiados, constituyendo el 85.7% de la muestra. En cuanto a los grupos AA y ATTR, ambos están formados por 2 pacientes respectivamente, representando cada uno de ellos el 7.1% de la muestra.

Finalmente, por lo que respecta al diagnóstico definitivo del paciente, se observa que 8 de los pacientes estudiados (28.6%) presentaron, tras la realización de varios tipos de pruebas, un diagnóstico confirmado de amiloidosis. Por el contrario, 20 de los pacientes de la muestra (71.4%), no se diagnosticaron de amiloidosis.

Tabla 1. Tabla descriptiva de la muestra de la población

		n/mediana	%/rango
Pacientes		28	100
Sexo			
	Masculino	20	71.4
	Femenino	8	28.6
Edad		66.5	54.5-78
Expansión monoclonal			
	Sí	18	64.3
	No	10	35.7
Síndrome sistémico			
	Sí	28	100
	No	0	0
Tipo de amiloidosis sospechada			
	AA	2	7.1
	AL	24	85.7
	ATTR	2	7.1
Diagnóstico definitivo			
	Amiloidosis	8	28.6
	Otro diagnóstico	20	71.4

AA: amiloidosis secundaria, AA: amiloidosis primaria, ATTR: amiloidosis TTR

Nota. Tabla de elaboración propia

Descripción de las pruebas diagnósticas realizadas

La [Tabla 2] describe las pruebas realizadas en la muestra de pacientes. Como se ha comentado anteriormente, la muestra se ha seleccionado de los pacientes a los que se les ha realizado biopsia de grasa abdominal para sospecha de amiloidosis. Por ello, el total de los pacientes se ha sometido a dicha prueba.

Tabla 2. Tabla descriptiva de las pruebas realizadas

	n	%
Biopsia abdominal	28	100
Biopsia rectal	5	17.9
Biopsia salival	1	3.6
Biopsia médula ósea	10	35.7
Biopsia otros	3	10.8
Gammagrafía Tc ⁹⁹	5	17.9
Estudio genético	1	3.6

Nota. Tabla de elaboración propia

No obstante, los pacientes cuyo resultado de la biopsia de grasa abdominal ha resultado negativo, han sido sometidos a otro tipo de pruebas. Una de estas pruebas es la biopsia rectal, que se le ha practicado a 5 de los pacientes, representando el 17.9% de la muestra.

En cuanto a la biopsia salival, esta prueba únicamente se le ha realizado a uno de los pacientes, constituyendo un 3.6% del total.

Por lo que respecta a la biopsia de médula ósea, se le ha practicado a 10 de los pacientes suponiendo un 35.7% de la muestra y siendo la prueba que se ha realizado en un mayor número de ocasiones tras la biopsia de grasa abdominal.

Asimismo, en cuanto a otros tipos de biopsia, la totalidad de estas han sido biopsias del aparato urinario, comprendiendo vejiga y riñón, se ha realizado en 3 de los pacientes, siendo el 10.8% de la muestra.

Además de las biopsias, se han realizado otro tipo de pruebas como son la gammagrafía con tecnecio 99 y el estudio genético. En cuanto a la gammagrafía con tecnecio 99, ésta se ha empleado en 5 de los pacientes (17.9%). Por lo que respecta al estudio genético, únicamente se ha realizado en un paciente (3.6%).

Por lo que respecta a las biopsias, se recalca el hecho de que a la totalidad de los pacientes se les ha realizado la biopsia de grasa abdominal y, únicamente aquellos que han presentado un resultado negativo de esta, han seguido con el algoritmo diagnóstico con la realización del resto de tipo de biopsias. De este modo, 13 pacientes han sido sometidos a otros tipos de biopsias además de la biopsia de grasa abdominal, y 6 de estos (21.4%) han precisado de 2 o más tipos de biopsias, además de la biopsia de grasa abdominal, para llegar al diagnóstico definitivo.

Finalmente, se ha clasificado a los pacientes en función del servicio solicitante de la biopsia de grasa abdominal [Tabla 3]. Los servicios solicitantes de mayor número de biopsias de grasa abdominal fueron Cardiología y Nefrología (ver Tabla 3)

Tabla 3. Tabla descriptiva de los servicios solicitantes

	n	%
Cardiología	8	28.6
Nefrología	8	28.6
Hematología	7	25
Medicina interna	4	14.3
Dermatología	1	3.5

Nota. Tabla de elaboración propia

Análisis de la biopsia de grasa abdominal

La [Tabla 4] analiza los resultados de la biopsia de grasa abdominal (positivo o negativo para amiloidosis), con el diagnóstico definitivo del paciente (no amiloidosis, si amiloidosis) mediante una tabla cruzada.

En ella observamos que 27 pacientes obtuvieron un resultado negativo para la biopsia de grasa abdominal. De ellos, 20 pacientes (71.4%) no obtuvieron un diagnóstico definitivo de amiloidosis; mientras que 7 de ellos (25%) fueron falsos negativos, y por ello, sí que obtuvieron un diagnóstico final de amiloidosis.

En cuanto a los pacientes que obtuvieron un resultado positivo en la biopsia de grasa abdominal, sólo 1 obtuvo dicho resultado (3.6%), presentando éste un diagnóstico final de amiloidosis.

Con los resultados obtenidos, se calculó la sensibilidad de la biopsia de grasa abdominal, teniendo en cuenta que obtuvimos un resultado verdadero positivo y 7 falsos negativos. Con estos datos, obtuvimos una sensibilidad de la prueba del 12.5%. En cuanto a la especificidad y el valor predictivo positivo, estas resultaron del 100%.

Tabla 4. Tabla cruzada de biopsia positiva con diagnóstico de amiloidosis

	Diagnóstico definitivo del paciente	
	Si amiloidosis (n, %)	No amiloidosis (n, %)
Resultado biopsia grasa abdominal		
Positivo	1 (3.6%)	0 (0%)
Negativo	7 (25%)	20 (71.4%)

Sensibilidad de la biopsia de grasa abdominal: 100%

Nota. Tabla de elaboración propia.

Análisis de otros tipos de biopsias

La [Tabla 5] analiza el resultado de varios tipos de biopsias (positivo o negativo para amiloidosis) con el diagnóstico definitivo de los pacientes (amiloidosis o no amiloidosis) mediante tablas cruzadas.

Por lo que respecta al resultado obtenido en la biopsia de recto, 5 pacientes de nuestra muestra se han sometido a dicha prueba. De estos, 3 de ellos han obtenido un resultado positivo y 2 un resultado negativo, en la biopsia rectal. Entre los pacientes con resultado positivo, la totalidad de ellos han obtenido un diagnóstico definitivo de amiloidosis; mientras que, de los pacientes con resultado negativo, ninguno de ellos ha obtenido un diagnóstico definitivo de amiloidosis.

En cuanto al resultado obtenido en la biopsia de glándulas salivales, únicamente un paciente se ha realizado esta prueba, siendo su resultado negativo y presentando un diagnóstico final negativo para amiloidosis.

Por lo que concierne al resultado obtenido en la biopsia de médula ósea, esta prueba se ha realizado en 10 pacientes. De los pacientes a los que se ha realizado dicha prueba, 9 han obtenido un resultado negativo para la prueba; y de estos, 6 no han obtenido un diagnóstico final de amiloidosis mientras que los 3 restantes sí han obtenido un diagnóstico final de amiloidosis siguiendo con el algoritmo de pruebas propuesto por la SEHH. Asimismo, no ha habido ningún paciente cuyo resultado de la prueba haya sido positivo. Finalmente, es de importancia remarcar que en uno de los casos la muestra tomada en la biopsia de médula ósea ha resultado insuficiente; y, precisamente en este caso, el paciente ha obtenido un diagnóstico final de amiloidosis tras la realización de una biopsia de recto.

Finalmente, en relación a la biopsia de otros órganos (vejiga y riñón), se ha practicado en 3 ocasiones en nuestro estudio. En 2 pacientes, se ha obtenido un resultado negativo de las biopsias, siendo el resultado definitivo del paciente negativo para amiloidosis. Por contra, 1 de los pacientes ha obtenido un resultado positivo en la biopsia de otros órganos y éste, ha obtenido un resultado final de amiloidosis.

Tabla 5. Análisis de otro tipo de pruebas con diagnóstico definitivo del paciente

		Diagnóstico definitivo del paciente	
		Si amiloidosis (n)	No amiloidosis (n)
Resultado biopsia de recto			
	Positivo	3	0
	Negativo	0	2
Resultado biopsia de glándulas salivales			
	Positivo	0	0
	Negativo	0	1
Resultado biopsia de médula ósea			
	Positivo	0	0
	Negativo	3	6
	Insuficiente	1	0
Resultado biopsia de otros órganos			
	Positivo	1	0
	Negativo	0	2

Nota. Tabla de elaboración propia

Análisis de gammagrafía con tecnecio 99 y estudio genético

La [Tabla 6] analiza mediante tablas cruzadas los resultados de las pruebas diagnósticas realizadas que no implican biopsia, como son la gammagrafía con tecnecio 99 y el estudio genético, con el diagnóstico final de los pacientes.

En cuanto a la gammagrafía con tecnecio 99, se ha realizado a un total de 4 pacientes. De ellos, un paciente ha obtenido un resultado negativo para la gammagrafía y su diagnóstico final ha sido de no amiloidosis. Por otra parte, 3 pacientes han obtenido un diagnóstico positivo para dicha prueba, presentando la totalidad de ellos, un diagnóstico final de amiloidosis.

Por lo que respecta al estudio genético, éste se ha realizado únicamente en un paciente. El resultado del estudio ha sido positivo y el diagnóstico final del paciente ha sido de amiloidosis.

Tabla 6. Tabla cruzada de pruebas no invasivas y el diagnóstico definitivo

	Si amiloidosis (n)	No amiloidosis (n)
Resultado gammagrafía con tecnecio 99		
Positivo	3	0
Negativo	0	1
Resultado estudio genético		
Positivo	1	0
Negativo	0	0

Nota. Tabla de elaboración propia

Análisis del diagnóstico definitivo del paciente con el tipo de amiloidosis sospechada

La [Tabla 7] analiza mediante la prueba chi cuadrado los diferentes tipos de amiloidosis sospechada (AA, AL, ATTR) con el diagnóstico final del paciente (si amiloidosis o no amiloidosis), para ver si existe relación entre el tipo de diagnóstico sospechado y el diagnóstico final del paciente.

De este modo, de los 2 pacientes que presentaban AA como diagnóstico de sospecha, 1 de ellos ha obtenido un diagnóstico final de amiloidosis y el otro no. Por lo que respecta a los pacientes con diagnóstico de sospecha de AL, eran un total de 24; 19 de ellos no han obtenido un diagnóstico final de amiloidosis, mientras que, 5 de ellos sí han obtenido un diagnóstico final de amiloidosis. Finalmente, eran 2 los pacientes que presentaban como diagnóstico de sospecha ATTR, y ambos han obtenido un diagnóstico final de amiloidosis.

Asimismo, se destaca que la prueba de Chi cuadrado realizada para analizar este contraste de hipótesis ha tenido un resultado con una significación estadística del 0.046 por lo que podemos afirmar que existe relación entre el tipo de amiloidosis sospechada y el diagnóstico final del paciente.

Tabla 7. Tabla cruzada de tipos de amiloidosis y diagnóstico definitivo

	Diagnóstico definitivo del paciente		Chi cuadrado de Pearson (p valor)	Coeficiente de contingencia
	Si amiloidosis (n)	No amiloidosis (n)		
Tipo de amiloidosis sospechada			0.046	0.424
AA	1	1		
AL	5	19		
ATTR	2	0		

Nota. Tabla de elaboración propia

DISCUSIÓN

La amiloidosis es una enfermedad cuyo diagnóstico resulta de especial dificultad por varios motivos. En primer lugar, se trata de una enfermedad rara con tan solo 400 casos nuevos al año en España. En el caso de la amiloidosis AL, la más prevalente, la incidencia es de 0.9 casos por 100.000 habitantes al año ⁽¹⁷⁾. En nuestro estudio se ha visto reflejado este hecho ya que en el periodo en el que hemos realizado la investigación, tan solo se han realizado un total de 28 biopsias de grasa abdominal con el objetivo de estudiar la presencia de amiloide en ellas. Asimismo, se trata de una enfermedad en la que el depósito no se distribuye de manera uniforme, por lo que existen pruebas que presentan mayor sensibilidad que otras, según el órgano en el que se haya realizado la biopsia. Además, existen diferentes tipos de amiloidosis y estos también condicionan los resultados de dichas pruebas.

Biopsia de grasa abdominal para el estudio de amiloide

En nuestro estudio se han realizado 28 biopsias de grasa abdominal. De ellas, 27 biopsias fueron negativas; 7 de las cuales fueron falsamente negativas, puesto que los pacientes finalmente se diagnosticaron de amiloidosis mediante otras técnicas.

En nuestro estudio se obtuvo que la sensibilidad de la biopsia de grasa abdominal para el diagnóstico de amiloidosis es de tan solo 12.5%, con una especificidad y valor predictivo positivo del 100%; respectivamente. Teniendo en cuenta que la amiloidosis es una enfermedad grave que puede ocasionar la disfunción del órgano en el que se depositan las proteínas que la ocasionan, se debe elegir una prueba con una alta tasa de sensibilidad para no infradiagnosticarla. Por este motivo, la prueba de la biopsia de grasa abdominal, no sería la más idónea para su estudio. Sin embargo, según el algoritmo diagnóstico propuesto por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la primera prueba a realizar para obtener el diagnóstico de confirmación de amiloidosis es la biopsia de grasa abdominal⁽⁷⁾.

No obstante, estos datos contrastan con los de otros estudios, como el publicado por el National Amyloidosis Centre de Londres en el que se describió que en un 30% de casos la biopsia de grasa abdominal era positiva, por lo que excluía el empleo de técnicas más invasivas. Asimismo, se vió que el tipo de muestra era de gran importancia en el

diagnóstico ya que en un 10% de las muestras tomadas no se obtuvo suficiente tejido como para ser analizado. ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

En otro estudio realizado en el Harvard Medical School, se concluyó que la sensibilidad de la biopsia de grasa abdominal dependía del tamaño de la biopsia. Además, se recomendó que el tamaño del tejido teñido con Rojo Congo no fuera inferior a 9 mm cúbicos puesto que en estos casos la sensibilidad de la prueba aumentaba.⁽²⁰⁾ Asimismo, en un estudio realizado en el Methodist Hospital de Houston se vio que en un 13% de los casos la muestra tomada mediante biopsia de grasa abdominal era insuficiente.⁽²¹⁾

En otro estudio realizado en la Universidad de Washington se vio que la biopsia de grasa abdominal presentaba una sensibilidad del 43% en cuanto al diagnóstico de cualquier tipo de amiloidosis. En cuanto a la amiloidosis AL en particular, la sensibilidad ascendía hasta un 64%. Además, se concluyó que la sensibilidad de la biopsia se veía aumentada cuando se tomaban muestras de diámetro y profundidad adecuados ⁽²²⁾. Estos resultados también se apreciaron en un estudio realizado por el Odense Amyloidosis Centre en el que se vio una diferencia de sensibilidades del 40% en la biopsia de grasa abdominal entre el subtipo ATTR y AL, siendo mayor la de este último ⁽²³⁾. Junto con esto, en este estudio se mencionaba la combinación de biopsia de grasa abdominal con biopsia de piel, cuya realización conjunta aumentaba la sensibilidad de un 58.3% cuando únicamente se practicaba biopsia de grasa abdominal; a un 62.5%, en el diagnóstico combinado ⁽²³⁾.

Con estos resultados, se podría plantear el estudio del tipo de muestra de biopsia de grasa abdominal tomada, ya que, como se ha visto, el tamaño de la muestra se relaciona con la sensibilidad de la prueba⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²¹⁾⁽²⁰⁾⁽²²⁾⁽²³⁾.

En nuestra muestra del HGUCS, aunque no se trata de una técnica estandarizada, la cantidad de grasa abdominal que se obtiene tras incisión cutánea y biopsia incisional, es mayor a 1 cm³, por lo que la cantidad de tejido graso no debería ser el motivo del escaso número de resultados positivos.

Asimismo, se reafirma que el diagnóstico combinado, es la base del diagnóstico de la amiloidosis, pues tal y como hemos comentado anteriormente, éste aumenta la sensibilidad en el diagnóstico. En el caso del estudio revisado, se empleaba para el

diagnóstico combinado la biopsia de grasa abdominal junto con la biopsia de piel. Esto difiere del algoritmo diagnóstico seguido en nuestro estudio⁽²³⁾. No obstante, a pesar de no realizar las mismas pruebas, se coincide en que para llegar al diagnóstico de amiloidosis, se precisan más de un tipo de pruebas.

Por otra parte, como se comenta tanto en el estudio realizado en la Universidad de Washington como en el realizado en el Odense Amyloidosis Centre, el problema de la baja sensibilidad obtenida podría deberse, además del tipo de muestra tomada, al tipo de amiloidosis estudiada⁽²²⁾⁽²³⁾. Como se concluye en dichos estudios, la amiloidosis AL es la que mayor sensibilidad presenta en la biopsia de grasa abdominal; si bien es cierto, que en nuestro estudio el tipo mayoritario de amiloidosis es la AL, constituyendo un 85.7% de los pacientes. No obstante, el hecho de que en la muestra se analicen la totalidad de tipos de amiloidosis junto con el hecho de que el tamaño de las biopsias podría no ser el adecuado, explicaría los resultados de una sensibilidad tan baja con respecto a la bibliografía estudiada.

Sin embargo, considerando que las muestras realizadas se hubieran tomado de la manera adecuada concluimos que el empleo de la biopsia de grasa abdominal, aunque es la primera prueba en la aproximación diagnóstica propuesta por las guías de práctica clínica vigentes, tiene una sensibilidad (12.5%) que la hace ineficaz para esta misión por ser una enfermedad con graves consecuencias.

Por ello, se podría plantear en estudios futuros el estudio detallado de las piezas anatomopatológicas y de sus tinciones histológicas posteriores, puesto que la variabilidad en el procesamiento de las piezas, la tinción o la valoración histopatológica podrían ser las causantes de la baja sensibilidad observada en nuestro centro.

Otros tipos de biopsias para el estudio de la amiloidosis

Los sujetos estudiados cuyo resultado ha sido negativo en las biopsias de grasa abdominal, han sido sometidos a varias pruebas además de la biopsia de grasa abdominal siguiendo con el algoritmo diagnóstico vigente actualmente. Entre ellas se encuentran la biopsia de recto, la biopsia de glándulas salivales, la biopsia de médula ósea y biopsias de otros órganos. Se subraya el hecho de que, debido al bajo número de casos sometidos a estas

pruebas, los resultados se interpretan teniendo en cuenta el tamaño de nuestra muestra; si bien es cierto que nos permiten hacer una aproximación a su sensibilidad diagnóstica.

Por lo que respecta a la biopsia de recto, en esta prueba se ha visto, tras el análisis de los resultados 3 positivos con diagnóstico final de amiloidosis y 2 negativos cuyo diagnóstico final no fue amiloidosis. Estos resultados, no difieren en gran medida con los obtenidos en un estudio realizado en Nanjing University School of Medicine de China, en los que se observó un 94.8% de sensibilidad en la biopsia de mucosa rectal. ⁽²⁴⁾

En cuanto a la biopsia de glándulas salivales, se ha desestimado su análisis por la baja prevalencia en la realización de la prueba ya que únicamente uno de los pacientes se sometió a ésta. Este hecho nos hace plantearnos la infrautilización de dicha prueba, que, no sólo ocurre en nuestro Departamento de Salud, si bien en varios estudios se ha descrito que, a pesar de la sencillez de esta prueba, esta no está incorporada en la práctica diaria en todos los centros. A pesar de esto, esta técnica se describe como eficaz, segura y con una baja tasa de complicaciones tanto a corto como a largo plazo. Asimismo, se describe una sensibilidad del 89%, lo cual haría podría hacernos plantear el empleo de este método como primera aproximación diagnóstica por la ventajas que presenta. ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

En relación a la biopsia de médula ósea, no hemos obtenido ningún resultado positivo en la prueba pero 3 de los pacientes sí presentaban un diagnóstico final de amiloidosis. La sensibilidad observada en la bibliografía muestra mejores resultados que los obtenidos en nuestro centro. En el caso de los estudios revisados es del 50% al 60% ⁽⁴⁾; si bien, este hecho podría explicarse por el tamaño de nuestra muestra ya que sólo se ha practicado biopsia de médula ósea en 10 de nuestros pacientes. Asimismo, cabe destacar que la biopsia de médula ósea es una técnica compleja y más invasiva que otras de las técnicas revisadas en nuestro estudio, como puede ser la biopsia de mucosa rectal, que, a su vez, presenta una sensibilidad mayor que la biopsia de médula ósea, por lo que, probablemente, esta técnica no sería la que más rendimiento nos proporcionaría como método de screening en el caso de que se realizase una nueva guía de práctica clínica para el diagnóstico de la amiloidosis.

En referencia a la biopsia de otros órganos, todas estas biopsias resultaron de tejidos del aparato urinario, en nuestra muestra han sido de vejiga y riñón, siendo éste último el

órgano cuya biopsia presenta mayor sensibilidad junto con la biopsia de corazón⁽⁴⁾. En dos de los casos ha resultado negativo (con diagnóstico final distinto a amiloidosis) y en uno de los casos ha sido positivo, con diagnóstico final de amiloidosis. No obstante, se trata de métodos muy agresivos que se dejarían como recurso final para el diagnóstico final de la enfermedad, por su elevada tasa de complicaciones.

Finalmente, se concluye que la biopsia de recto es el tipo de biopsia con mejores resultados en nuestro centro, lo que concuerda con los resultados obtenidos en la bibliografía. Asimismo, es remarcable el hecho de que algunas pruebas realizadas no se han podido analizar por el bajo número de pacientes sometidos a ellas. Por ello, la realización de dichas pruebas a un mayor número de pacientes en estudios posteriores nos permitiría analizar su sensibilidad. Esto, resultaría de especial relevancia en el caso de la biopsia de glándulas salivales en las que no hemos podido analizar los resultados por su infrutilización en nuestro servicio y en la que sí se ha observado un porcentaje alto de sensibilidad con una baja tasa de complicaciones en los estudios revisados ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾.

Otros tipos de pruebas para el estudio de la amiloidosis

Además de las biopsias, se han realizado otro tipo de pruebas no invasivas como son la gammagrafía con tecnecio 99 y el estudio genético.

En el caso de la gammagrafía con tecnecio 99 se han observado muy buenos resultados en nuestro centro, con 3 pacientes positivos con diagnóstico final de amiloidosis. No obstante, esta técnica no nos serviría para el screening de amiloidosis puesto que esta queda relegada a un sólo tipo de amiloidosis, la amiloidosis cardiaca. De este modo, se ha descrito una gran utilidad de esta para el diagnóstico diferencial entre la amiloidosis relacionada con la transtiretina y la amiloidosis por depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal, siempre en pacientes con amiloidosis cardiaca⁽⁹⁾. Por ello, debido a la limitación de su uso, únicamente en amiloidosis cardiaca, esta técnica quedaría descartada para el diagnóstico genérico de la amiloidosis, presentando gran utilidad cuando se trata de amiloidosis cardiaca.

Con estos datos, se podría replantear el algoritmo diagnóstico de la amiloidosis cuando se sospecha de amiloidosis cardiaca, puesto que la gammagrafía con tecnecio 99 es una

prueba no invasiva y con alta sensibilidad que podría evitar al paciente con afectación cardiaca de la realización de una biopsia.

Por lo que respecta al estudio genético, no se ha podido realizar el estudio de los resultados puesto que únicamente se ha realizado en uno de los pacientes. No obstante, cabe remarcar el hecho de que la amiloidosis es una enfermedad con muchos subtipos y la mayoría no presentan un componente genético, por lo que plantear el algoritmo diagnóstico de la amiloidosis en base al estudio genético produciría un alto número de falsos negativos explicados por la existencia de varios tipos de amiloidosis cuyo origen no es genético. Si bien es cierto, que en un estudio realizado en el Hospital Universitario Puerta del Hierro de Madrid, se vió la importancia de estudiar genéticamente los pacientes con antecedentes familiares de amiloidosis genética pues esto implicaba un diagnóstico precoz, lo que condicionaba el pronóstico de dichos pacientes⁽²⁷⁾. Con todo esto, desestimamos esta prueba como diagnóstico genérico de la amiloidosis porque únicamente es útil en un pequeño porcentaje de los casos de amiloidosis, aquellos en los que su aparición se debe a causas genéticas.

Tipo de amiloidosis sospechada y diagnóstico final de amiloidosis

En cuanto al tipo de amiloidosis sospechada, son muchos los subtipos de amiloidosis que existen; no obstante, en nuestro estudio hemos reflejado 3 de ellos: la amiloidosis AA, AL y ATTR. Hemos realizado un estudio en el que se ha comparado el tipo de amiloidosis sospechada con el diagnóstico final de amiloidosis en el paciente o no. De esta forma, hemos obtenido resultados estadísticamente significativos en cuanto a que existe relación entre el subtipo de amiloidosis y el diagnóstico final de amiloidosis, por lo que el subtipo de amiloidosis sospechada guarda relación con el diagnóstico final de amiloidosis.

Este hallazgo nos puede hacernos replantearnos el abordaje diagnóstico de amiloidosis en función del tipo de amiloidosis que sospechamos en un principio debido a que es posible que cada tipo de amiloidosis precise de la realización de un tipo de pruebas distintas cuya sensibilidad es mayor para cada una de ellas. Como hemos visto en el estudio relacionado en el Hospital Puerta del Hierro en el que la amiloidosis de causa genética presentaría una alta sensibilidad en el estudio genético y supondría un gran avance diagnóstico puesto que evitaríamos la realización de pruebas invasivas, costosas y de poca sensibilidad⁽²⁷⁾. Esto también ocurre en la amiloidosis de tipo cardiaco, que como hemos visto en un

estudio publicado por la Revista Española de Cardiología, la realización de la gammagrafía con tecnecio 99 resulta de gran utilidad cuando el subtipo de amiloidosis es cardiaca o ATTR⁽⁹⁾. Además, en otro estudio realizado por el National Amyloidosis Centre se vió que la biopsia de tejido presentaba una sensibilidad mayor en el subtipo de amiloidosis AL que en el AA. Además, también se afirmó que el subtipo ATTR de amiloidosis presentaba una sensibilidad baja para las biopsias contrastando con la alta sensibilidad que presentaba cuando se realizaba gammagrafía con tecnecio 99⁽⁴⁾.

CONCLUSIONES

Se ha visto que el rendimiento diagnóstico de la biopsia de grasa abdominal para sospecha de amiloidosis obtenido en el Departamento de Salud de Castelló es bajo, con un resultado positivo de 28 realizados; dando lugar a una sensibilidad del 12.5% y; una especificidad y valor predictivo positivo del 100%.

Se ha observado que los pacientes a los que se realiza biopsia de grasa abdominal con sospecha de amiloidosis son mayoritariamente hombres con una edad mediana de 66.5 años. La totalidad de dichos pacientes presentan síndrome sistémico acompañante; mientras que únicamente el 64.3% presentan expansión monoclonal.

Por lo que respecta a las técnicas con mejores resultados para el diagnóstico de amiloidosis; la biopsia de recto y la biopsia de otros órganos (riñón y vejiga), son las que mejores datos han obtenido. No obstante, esta última técnica, quedaría descartada por su alta morbilidad.

Asimismo, en cuanto a pruebas no invasivas, destacamos los resultados obtenidos en la gammagrafía con tecnecio ⁹⁹; si bien, es cierto que dicha prueba queda reservada para el estudio, únicamente, de la amiloidosis cardíaca.

LIMITACIONES

En nuestro estudio, una de las limitaciones ha sido el tamaño muestral; en primer lugar, nuestra muestra es reducida debido a que la enfermedad que estudiamos es una enfermedad rara con una prevalencia baja. De igual forma, este tamaño muestral también se ha visto limitado por haber sido estudiado únicamente en el Departamento de Salud de Castellón en el periodo de tiempo de 5 años. El hecho de que nuestra muestra haya sido pequeña nos ha dificultado la extracción de resultados significativos.

Asimismo, el hecho de que se haya empleado un estudio retrospectivo también nos ha supuesto una limitación debido a que existen ciertas variables que no han podido ser estudiadas por tratarse de este tipo de estudio. Un ejemplo de esto, sería lo comentado en cuanto a la descripción anatomopatológica de las biopsias obtenidas, que, de haberla tenido, nos hubiese permitido analizar el tamaño de estas y comprobar si estas se realizaron de la manera en la que aporta una mayor sensibilidad a la prueba.

Finalmente, se remarca el hecho de que se han realizado gran variedad de pruebas diagnósticas pero en cada una de ellas participaban un número muy pequeño de pacientes por lo que nos ha impedido realizar el análisis estadístico de los resultados en varias ocasiones.

IMPLICACIONES PRÁCTICAS E INVESTIGACIONES POSTERIORES

El estudio actual muestra un bajo rendimiento de la biopsia de grasa abdominal, la cual está definida en el algoritmo diagnóstico de la amiloidosis como primera prueba diagnóstica. Si bien, se ha descrito una mayor sensibilidad en pruebas con baja morbilidad como son la biopsia rectal y la de glándulas salivales menores.

En el caso de la biopsia rectal, esta mayor sensibilidad se ha observado tanto en nuestro estudio como en la bibliografía revisada. No obstante, en el caso de las glándulas salivales menores, únicamente se ha observado en los estudios revisados. Por ello, se podría plantear el mayor uso de esta técnica en nuestro Departamento para así poder, en estudios posteriores, verificar si resulta tan efectiva como en la bibliografía se describe, ya que debido a la infrautilización en nuestro Departamento, no hemos podido obtener datos acerca de su sensibilidad.

Otro futuro estudio que resultaría de interés, sería la comparación del rendimiento diagnóstico de la biopsia de grasa abdominal con el rendimiento diagnóstico de la biopsia de glándulas salivales o biopsia rectal.

Asimismo, se plantea el enfoque del algoritmo diagnóstico en base al tipo de amiloidosis sospechada. De este modo, se ha visto que en el caso de la amiloidosis cardiaca, es de especial eficacia la realización de gammagrafías con tecnecio 99 mientras que en el caso de la amiloidosis genética los estudios genéticos cobran vital importancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feito-Rodríguez, M., García-Macarrón, J., Pagán-Muñoz, B., Mariño-Enríquez, A., Vidaurrázaga-Díaz y Arcaya, C., Díaz-Díaz, R. M., & Casado-Jiménez, M. (2008). Amiloidosis cutánea primaria localizada nodular con patrón diseminado. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 99(8), 648–652. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(08\)74762-8](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(08)74762-8)
2. Nezelof, C., Galle, P., & Minglais, N. (1975). *Técnicas microscópicas*.
3. López Caballero, J. J., Peña, M. C., & de Federico, M. J. (1993). Coloraciones para fibras colágenas y elásticas del tejido conjuntivo. Coloraciones para sustancia amiloidea. *Laboratorio de Anatomía Patológica*, 657.
4. Amyloidosis Diagnosis | Stanford Health Care. (n.d.). Retrieved April 26, 2022, from <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/blood-heart-circulation/amyloidosis/diagnosis.html>
5. Magro Checa, C., Rosales Alexander, J. L., Salvatierra, J., & Raya Álvarez, E. (2013). Amiloidosis. *Medicine*, 11(34), 2065–2075. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(13\)70581-X](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70581-X)
6. REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA. (n.d.).
7. Cibeira, T., & Bladé, J. (2011). Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento (Vol. 96, Issue 1).
8. Posadas, M. L. M., Aguirre, M. A., Belziti, C., Brouet, E., Auteri, M. Á., Forte, A. L., Greloni, G., Marciano, S., Matoso, M. D., Arenaza, D. P. de, Pitzus, A. E., Rugiero, M., Saez, S., Sorroche, P., Tomei, M., Zinser, B., Peuchot, V., & Nucifora, E. (2021). Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico de la amiloidosis: Parte 1/3. Año 2020. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas*, 78(1), 74. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.V78.N1.30824>
9. de Haro-Del Moral, F. J., Sánchez-Lajusticia, A., Gómez-Bueno, M., García-Pavía, P., Salas-Antón, C., & Segovia-Cubero, J. (2012). Papel de la gammagrafía cardiaca con 99mTc-DPD en la discriminación del subtipo de amiloidosis cardiaca. *Revista Española de Cardiología*, 65(5), 440–446. <https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2011.12.015>
10. Pruebas genéticas - Amiloidosis por transtirretina (ATTR Amyloidosis Transthyretin type); Polineuropatía amiloidótica familiar (FAP: Familial Amyloid Polyneuropathy); Cardiomiopatía amiloidótica familiar (FAC: Familial Amyloid

- Cardiomiopathy) - Gen TTR - IVAMI. (n.d.). Retrieved April 26, 2022, from <https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/1834-pruebas-geneticas-amiloidosis-por-transtirretina-ver-polineuropatia-amiloidotica-familiar-amiloidosis-tipo-amiloidosis-por-transtiretina-amiloidosis-sistemica-familiar>
11. Delgado, W. A., & Mosqueda, A. (1989). A highly sensitive method for diagnosis of secondary amyloidosis by labial salivary gland biopsy. *Journal of Oral Pathology & Medicine : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 18(5), 310–314. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0714.1989.TB00403.X>
 12. Caporali, R., Bonacci, E., Epis, O., Bobbio-Pallavicini, F., Morbini, P., & Montecucco, C. (2008). Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis and Rheumatism*, 59(5), 714–720. <https://doi.org/10.1002/ART.23579>
 13. Hachulla, E., Janin, A., Flipo, R. M., Saïle, R., Facon, T., Bataille, D., Vanhille, P., Hatron, P. -Y, Devulder, B., & Duquesnoy, B. (1993). Labial salivary gland biopsy is a reliable test for the diagnosis of primary and secondary amyloidosis. A prospective clinical and immunohistologic study in 59 patients. *Arthritis and Rheumatism*, 36(5), 691–697. <https://doi.org/10.1002/ART.1780360518>
 14. Swan, MD, N., Skinner, MD, M., & O’Hara, MD, C. J. (2003). Bone marrow core biopsy specimens in AL (primary) amyloidosis. A morphologic and immunohistochemical study of 100 cases. *American Journal of Clinical Pathology*, 120(4), 610–616. <https://doi.org/10.1309/PFUG-HBX0-TY20-E08U>
 15. Biopsia de glándula salival menor en el diagnóstico confirmatorio del Síndrome de Sjögren y Amiloidosis. (n.d.). Retrieved April 26, 2022, from <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/download/311/309?inline=1>
 16. Álvarez-Ruiz, S. B., García-Río, I., & Daudén, E. (2005). Amiloidosis sistémicas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 96(2), 69–82. [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(05\)73042-8](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(05)73042-8)
 17. Ródenas-Herranz, T., Linares-Gonzalez, L., & Ruiz-Villaverde, R. (2020). RF - Diagnostic Biopsy for Amyloidosis: Subcutaneous Fat or Minor Salivary Gland? *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 111(6), 520–521. <https://doi.org/10.1016/J.ADENGL.2018.11.027>

18. Gilbertson, J. A., Botcher, N. A., Rowczenio, D., Whelan, C., Lachmann, H. J., Wechalekar, A., Gillmore, J. D., & Hawkins, P. N. (2015). Diagnostic value of fat aspirates for amyloidosis in 950 patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2015 10:1, 10(1), 1–1. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-10-S1-P50>
19. Mollee, P., Renaut, P., Gottlieb, D., & Goodman, H. (2014). How to diagnose amyloidosis. *Internal Medicine Journal*, 44(1), 7–17. <https://doi.org/10.1111/IMJ.12288>
20. Garcia, Y., Collins, A. B., & Stone, J. R. (2018). Abdominal fat pad excisional biopsy for the diagnosis and typing of systemic amyloidosis. *Human Pathology*, 72, 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.11.001>
21. Halloush, R., Lavrovskaya, E., Mody, D., Lager, D., & Truong, L. (2009). Diagnosis and typing of systemic amyloidosis: The role of abdominal fat pad fine needle aspiration biopsy. *CytoJournal*, 6. <https://doi.org/10.4103/1742-6413.58950>
22. Wu, B., Pak, D. M., Smith, K. D., & Shinohara, M. M. (2021). Utility of abdominal skin punch biopsy for detecting systemic amyloidosis. *Journal of Cutaneous Pathology*, 48(11), 1342–1346. <https://doi.org/10.1111/CUP.14070>
23. Hansen, C. T., Møller, H. E. H., Rojek, A. M., Marcussen, N., Beck, H. C., & Abildgaard, N. (2021). Combined Subcutaneous Fat Aspirate and Skin Tru-Cut Biopsy for Amyloid Screening in Patients with Suspected Systemic Amyloidosis. *Molecules*, 26(12). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26123649>
24. Li, T., Huang, X., Cheng, S., Zhao, L., Ren, G., Chen, W., Wang, Q., Zeng, C., & Liu, Z. (2017). Utility of abdominal skin plus subcutaneous fat and rectal mucosal biopsy in the diagnosis of AL amyloidosis with renal involvement. *PLoS ONE*, 12(9). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0185078>
25. León JA, Lorenty LW, Martínez FH. Biopsia de glándula salival menor en el diagnóstico confirmatorio del Síndrome de Sjögren y Amiloidosis. *Cambios rev. méd.* 2018; 17(2):89-94
26. Lida Santiago, M., Seisdedos, M. R., García Salinas, R. N., Secco, A., Marino Claverie, L., Techera, L., Takashima, L., Aicardi, P., Sandi Rosales, M. A., Knobel, E., Magri, S. J., & Catalán Pellet, A. C. (2012). Frecuencia de complicaciones y rédito de la biopsia de glándula salival menor. *Reumatología Clínica*, 8(5), 255–258. <https://doi.org/10.1016/J.REUMA.2012.03.006>

27. García-Pavía, P., Avellana, P., Bornstein, B., Heine-Suñer, D., Cobo-Marcos, M., Gómez-Bueno, M., Segovia, J., & Alonso-Pulpón, L. A. (2011). Abordaje familiar en la amiloidosis cardiaca hereditaria por transtiretina. *Revista Española de Cardiología*, 64(6), 523–526. <https://doi.org/10.1016/J.RECESP.2010.10.018>
28. Hummel, K., Meawad, H., Gunning, W. T., & Gohara, A. F. (2021). Negative Fat Pad Biopsy in Systemic AL: A Case Report Analyzing the Preferred Amyloidosis Screening Test. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 9(2), 40. <https://doi.org/10.3390/DISEASES9020040>
29. Rolando Castillo-Velarde, E., & como, C. (2019). Amiloidosis primaria. *Revista de La Facultad de Medicina Humana*, 19(3), 1–1. <https://doi.org/10.25176/RFMH.V19I3.2151>
30. En España se detectan 400 casos nuevos de amiloidosis al año | IM Médico. (n.d.). Retrieved April 26, 2022, from <https://www.immedicohospitalario.es/noticia/20023/en-espana-se-detectan-400-casos-nuevos-de-amiloidosis-al-ano.html>
31. Cohen, O. C., Sharpley, F., Gilbertson, J. A., Wechalekar, A. D., Sachchithanatham, S., Mahmood, S., Whelan, C. J., Martinez-Naharro, A., Fontana, M., Lachmann, H. J., Hawkins, P. N., & Gillmore, J. D. (2020). The value of screening biopsies in light-chain (AL) and transthyretin (ATTR) amyloidosis. *European Journal of Haematology*, 105(3), 352–356. <https://doi.org/10.1111/EJH.13458>

Anexo I: Cuaderno de Recogida de Datos

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Título del estudio: *ESTUDIO DE LA RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA DE LA BIOPSIA DE GRASA ABDOMINAL PARA SOSPECHA DE AMILOIDOSIS EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD DE CASTELLÓN*

VARIABLES PRINCIPALES

Resultado biopsia de grasa abdominal	Presencia de amiloide	Ausencia de amiloide
Diagnóstico definitivo del paciente	Amiloidosis	Otro diagnóstico

VARIABLES ADICIONALES

Edad	
-------------	--

Sexo	Hombre	Mujer
-------------	--------	-------

Tipo de amiloidosis sospechada	Amiloidosis AL	Amiloidosis AA	Otras amiloidosis
---------------------------------------	----------------	----------------	-------------------

Pruebas histológicas realizadas	Biopsia de grasa abdominal	Biopsia de mucosa rectal	Biopsia de glándulas salivares menores	Biopsia de médula ósea	Otras biopsias
--	----------------------------	--------------------------	--	------------------------	----------------

Servicio solicitante	M. Interna	Hematología	Nefrología	Reumatología	Cardiología	Otros
-----------------------------	------------	-------------	------------	--------------	-------------	-------

Presencia de síndrome sistémico relacionado con amiloidosis	SI	No
--	----	----

Evidencia de expansión monoclonal celular	SI	No
--	----	----

Anexo II: Dictamen favorable del CEIm



**INFORME COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm)
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ**

Doña Berta Claramonte Clausell, Secretaria del Comité Ético de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Castelló,

CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ en su reunión del día 31 de enero 2022, acta 1/2022, tras la evaluación de la propuesta realizada por: D. Miquel Armengot del Proyecto de Investigación (TFG): Rentabilidad diagnóstica de la biopsia de grasa abdominal en sospecha de amiloidosis en el Departamento de Salud de Castellón. Protocolo versión 1 del 4 de diciembre de 2021.

Servicio: Dermatología Hospital General Universitario de Castellón

Investigador principal: Dr. Miquel Armengot Carbó

TFG UJI: Dª Nara Vidal Escrig

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

EMITE UN INFORME FAVORABLE condicionado a:

- Firma del Jefe del Servicio de Anatomía Patológica como servicio colaborador del estudio (documento "compromiso colaboradores").

A tener en cuenta:

Plazo para presentar las aclaraciones solicitadas: 60 días.

Si una vez finalizado dicho plazo, no se hubiera recibido contestación del investigador, se entenderá que éste desiste de seguir con los trámites de evaluación del estudio que nos ocupa.

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 223/2004, y su composición actual es la siguiente:

Presidente	D. Mario Ferrer Vázquez Facultativo Especialista Pediatría
Vicepresidente	D. Raimundo García Boyero Jefe Sección Servicio de Hematología
Secretaria	Dª Berta Claramonte Clausell Facultativo Especialista Neurología
Vocales	Dª Amparo Andrés Pruñonosa Graduada en Enfermería D. Manuel Batalla Sales Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria D. José Vicente Castelló Carrascosa Facultativo Especialista Alergología



D. Juan Vicente Esplugues Mota
 Farmacólogo Clínico
D^a Ana Fernández Herrero
 Miembro ajeno a la profesión sanitaria. Licenciada en Derecho
D. Raúl Ferrando Piqueres
 Jefe Servicio de Farmacia
D. Jesús Lucas García
 Facultativo Especialista Pediatría
D^a Eufemia Marcos González
 Diplomada en Trabajo Social
D^a María Teresa Pitarch Saborit
 Miembro lego
D^a Rocío Ramos Aparici
 Facultativo Especialista Anestesiología y Reanimación
D^a María Ramos Trujillo
 Médico Documentalista. Experta en Protección de Datos
D^a María Esther Roselló Sastre
 Facultativo Especialista Anatomía Patológica
D^a Ana Sánchez Llopis
 Facultativo Especialista en Urología
D. Carlos J. Soriano Navarro
 Facultativo Especialista Cardiología
D. Juan Francisco Tosca Flores
 Licenciado en Medicina y Cirugía. Experto en BPC

Que en dicha reunión del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Lo que firmo en Castellón a,


 Firmat per Berta Claramonte Clausell el
 10/02/2022 10:01:06

Secretaria Técnica CEIm