

**Anexo IV del artículo:**

Posadas Martinez ML, Nucifora E, Belziti C, Auteri MA, Pitzus AE, Dragonetti L, Perez de Arenaza D, Peuchot V, Aguirre MA. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico de compromiso orgánico de amiloidosis: Parte 2/3 . Año 2020: GPC compromiso orgánico en amiloidosis. Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba 79(1). DOI: [10.31053/1853.0605.v79.n1.30897](https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n1.30897)



© Universidad Nacional de Córdoba

**ANEXO IV. Resumen de evidencia (2/3)**

## Electrocardiograma y el diagnóstico de compromiso cardíaco en pacientes con amiloidosis

## Artículos

Un estudio de corte transversal publicado en el 2009, en Estados Unidos, con 47 pacientes con sospecha de cardiopatía restrictiva o infiltrativa o con amiloidosis sistémica conocida y sospecha de compromiso cardíaco, entre enero del 2005 y agosto del 2008. El objetivo fue evaluar la precisión diagnóstica y el valor pronóstico incremental de la resonancia magnética cardíaca con retardo (DHE-CMR) en comparación con los parámetros electrocardiográficos y ecocardiográficos transtorácicos (TTE) en tales pacientes. De los 47 pacientes, 25 presentaron biopsia positiva, mientras que 22 fueron controles con biopsia negativa. La mediana de edad fue de 63 y el 70% fueron hombres. Utilizaron un ECG estándar de 12 derivaciones. El bajo voltaje diagnosticado mediante los Criterios de Carroll presentó una sensibilidad del 76% (IC 95% 56-91), especificidad del 48% (IC % 31-59), VPP del 54%, VPN 71%. La anomalía del DT (<150 ms), presentó una sensibilidad del 35% (IC 95% 17-54), especificidad del 62% (IC95% 47-77), VPP 43% y VPN 54%. La combinación de anomalía del DT(<150 ms) con bajo voltaje diagnosticado mediante los Criterios de Carroll presentó una sensibilidad del 88% (IC95% 71-97), especificidad 29% (IC 95% 14-36), VPP 50%, y VPN 75%.<sup>1</sup>

Calidad Alta

Un estudio de corte transversal publicado en el 2015, en Suecia, con 33 pacientes con amiloidosis ATTR probada por biopsia con signos de afectación cardíaca y 30 pacientes con cardiomiopatía hipertrófica (MCH) por otra causa. El objetivo fue evaluar la sensibilidad y especificidad para discriminar compromiso cardíaco por ATTR vs HCM. La mediana de edad de los pacientes fue de ATTR 65 años (Rango 63–74) en el grupo con ATTR y de 56 años (Rango 41–64) en el grupo de MCH, y el porcentaje de hombres fue del 66% (22) en ATTR y 73% (22) en HCM.

Se analizaron los ECG estándar de 12 derivaciones registrados dentro de 1 año antes o después del examen ecocardiográfico. El voltaje QRS fue medido manualmente por un observador y calculado como la suma de la onda S en la derivación V1 y la onda R en V5 o V6, la que sea mayor, según los criterios de Sokolow-Lyon. El voltaje QRS se midió en mm, donde 10 mm es igual a 1,0 mV. El área bajo la curva para el hipovoltaje del QRS (mm) fue de 0.86, con una sensibilidad 0.81 y una especificidad 0.77, la de la frecuencia cardíaca fue 0.75, con una sensibilidad 0.93 y una especificidad de 0.51. El área bajo la curva para el intervalo PQ (ms) fue de 0.70, con una sensibilidad de 0.79 y una especificidad 0.63 y la de la duración del QRS (ms) de 0.56, con una sensibilidad de 0.96 y una especificidad de 0.22.<sup>2</sup>

Calidad Moderada

Un estudio de corte transversal publicado en el 2013, en Italia, de 337 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL entre el 2008 y 2010, de los cuales 223 presentaban compromiso cardíaco y 104 no. El objetivo fue evaluar el valor diagnóstico y pronóstico del hipovoltaje de los QRS en amiloidosis cardíaca por AL. Los pacientes presentaron una media de 64 años (rango 36–87) y el 60% (203) eran hombres. Se realizó ECG estándar de 12 derivaciones (Esaote P8000 Power 1e30, rango de filtro de 0.05 a 50 Hz, 25 mm/s, 10 mm/mV; Esaote Italia, Genova, Italia) por parte de un solo operador cegado al compromiso del órgano, datos ecocardiográficos y niveles de biomarcadores cardíacos. La frecuencia de bajo voltaje periférico en pacientes sin cardiopatía fue del 19% (20/104) y en los que presentaban compromiso cardíaco fue del 66% (155/233) con una sensibilidad del 66%, especificidad del 80%, VPP 88, VPN 52, +LR 3.46 y -LR 0.42. La frecuencia de bajo voltaje precordial en pacientes sin cardiopatía fue del 53% (55/104) y en los que presentaban compromiso cardíaco fue del 38,6% (90/233) con una sensibilidad del 39%, especificidad del 47%, VPP 62, VPN 26, +LR 0.74 y -LR 1.29. La frecuencia de bajo voltaje total en pacientes sin cardiopatía fue del 10% (11/104) y en los que presentaban compromiso cardíaco fue del 27% (63/233) con una sensibilidad del 27%, especificidad del 89%, VPP 85, VPN 38, +LR 2.67 y -LR 0.81. La frecuencia de bajo voltaje periférico o precordial en pacientes sin cardiopatía fue del 61% (64/104) y en los que presentaban compromiso cardíaco fue del 78% (182/233) con una sensibilidad del 78%, especificidad del 38%, VPP 73, VPN 44, +LR 1.27 y -LR 0.57. La frecuencia del índice Sokolow-Lyon  $\leq 15$  mm, en pacientes sin cardiopatía fue del 52% (54/104) y en los que presentaban compromiso cardíaco fue del 84% (196/233) con una sensibilidad del 84%, especificidad del 48%, VPP 78, VPN 57, +LR 1.63 y -LR 0.33. La frecuencia de bajo voltaje periférico o índice Sokolow-Lyon  $\leq 15$  mm en pacientes sin cardiopatía fue del 54% (57/104) y en los que presentaban compromiso cardíaco fue del 90% (210/233) con una sensibilidad del 90%, especificidad del 45%, VPP 78, VPN 67, +LR 1.65 y -LR 0.22. La frecuencia de bajo voltaje periférico y índice Sokolow-Lyon  $\leq 15$  mm en pacientes sin cardiopatía fue del 16% (17/104) y en los que presentaban compromiso cardíaco fue del 60% (140/233) con una sensibilidad del 60%, especificidad del 83%, VPP 89, VPN 48, +LR 3.73 y -LR 0.47.<sup>3</sup>

Calidad Moderada

Un estudio de corte transversal publicado en el 2015, en Italia, con 35 pacientes con diagnóstico de polineuropatía amiloidótica familiar, los cuales 18 presentaban cardiopatía. El objetivo fue evaluar si un enfoque de diagnóstico integrado consistente en técnicas de bajo costo y no ionizantes (ECG, ecocardiografía y muestreo de sangre BNP) podría aumentar el potencial de diagnóstico de CA, suponiendo que la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD sea la técnica de referencia en una Serie de pacientes con PAF sin antecedentes de enfermedad cardíaca. La mediana de edad de los pacientes fue de 50 años (DS 14, rango 32 a 78), y 13(36%) pertenecieron al sexo masculino. Los pacientes fueron evaluados con un ECG de 12 derivaciones, evaluados por 2 cardiólogos independientes. El voltaje en el QRS  $<15\text{mV}$  presentó una sensibilidad y una especificidad para el diagnóstico de cardiopatía amiloidótica del 33% y 94%, respectivamente. Con una VPP de 86, VPN 56 y una precisión de 62. Las anomalías en el ECG presentaron una sensibilidad y una especificidad para el diagnóstico de cardiopatía amiloidótica del 67% y 94%, respectivamente. Con un VPP del 92, VPN de 73 y una precisión de 80.<sup>4</sup>

Calidad Baja

Un estudio de cohorte retrospectiva publicado en el 2014, en Estados Unidos, con 200 pacientes con diagnóstico de cardiopatía amiloidótica, de los cuales 110 presentaron amiloidosis tipo AL, 45 ATTRv y 45 ATTRwt. La mediana de edad de los pacientes fue de 60(DS 11) años, y 67% (74) fueron hombres. El objetivo fue evaluar la presencia de bajo voltaje en el ECG como marcador temprano útil de amiloidosis cardíaca. Se revisaron los electrocardiogramas estándar de 12 derivaciones más cercanos al momento de la presentación, además de los historiales médicos, los síntomas basales y los hallazgos ecocardiográficos en el momento de la presentación de la enfermedad. Bajo voltaje fue definido como amplitud de voltaje del QRS de 0.5 mV en todas las derivaciones de las extremidades, 1 mV en todas las derivaciones precordiales, o los criterios definidos por Carroll et al: la suma de la onda S en V1 y la onda R en V5 o V6  $<1.5\text{ mV}$ . La hipertrofia ventricular izquierda se definió por los criterios de Sokolow-Lyon: onda S en V1 y onda R en V5 o V6  $3.5\text{ mV}$ , y los criterios de Cornell: onda R en la derivación aVL y onda S en V3  $>2.8\text{ mV}$  en hombres o  $>2.0\text{ mV}$  en mujeres u onda R en aVL  $>1.2\text{ mV}$ . La presencia de bajo voltaje en las derivaciones de las extremidades fue del 34%, en derivaciones precordiales 13% y el patrón de pseudoinfarto estuvo presente en el 22%. El bajo voltaje basado en los criterios de Sokolow de  $1.5\text{ mV}$  estuvo presente en el 60% y la progresión de la onda R deficiente en un 64%.<sup>5</sup>

Calidad Baja

Un estudio de corte transversal publicado en el 2011, en Italia, de 79 pacientes con TTR (45, ambas mutada y wild-type) o amiloidosis sistémica AL (3 pacientes) y 15 controles, que presentaban ecocardiograma por sospecha de compromiso cardíaco, evaluados en el centro entre enero del 2004 y septiembre del 2009. El objetivo fue evaluar el rendimiento diagnóstico de la gammagrafía para el diagnóstico de compromiso cardíaco por ATTR. La mediana de edad fue de 62 años (DS 14) en ATTR, de 62 años (DS 6) en AL y de 68 años (rango de 55-74) en los controles. La cantidad de hombres por grupos fue: 39(87%) en ATTR, 24 (71%) en AL y 7 (46%) en los controles. La evaluación de los ECG se realizó tomando la electrocardiografía tomada durante la hospitalización índice y se comparó con todos los registros disponibles recopilados anteriormente por los médicos domiciliarios. Para cada registro, se resumieron las amplitudes del complejo QRS de las seis derivaciones de las extremidades, así como las alturas de las ondas R en las derivaciones precordiales V1-V4. El bajo voltaje se definió como la suma de las seis alturas QRS de  $3.0\text{ mV}$ , y la progresión de la onda R reducida (un patrón que sugiere infarto de miocardio) como la suma de las cuatro alturas de la onda R de  $51.0\text{ mV}$ , respectivamente. Se reportó anomalías en el ECG en 43 (96%, IC95% 84-99) pacientes con ATTR y en 32 (94%, IC 79-99) con AL.<sup>6</sup>

Calidad Baja

Un estudio de casos y controles publicado en el 2004, en Estados Unidos, con 196 pacientes que fueron derivados a la Institución Médica Johns Hopkins entre enero de 1984 y mayo de 2000 para una biopsia endomiocárdica debido a sospecha clínica de amiloidosis cardíaca. Las biopsias eran positivas para amiloidosis cardíaca en 58 pacientes y negativas en 138. El objetivo fue evaluar la utilidad de los hallazgos electrocardiográficos (ECG) y ecocardiográficos en el diagnóstico de amiloidosis demostrada por biopsia endomiocárdica. La mediana de edad en los pacientes con amiloidosis fue 64 años, y en aquellos sin amiloidosis de 60 años. La proporción de hombres en el grupo con amiloidosis fue 72% (42) y en el grupo sin del 57% (79). La proporción de bajo voltaje en los pacientes con amiloidosis cardíaca fue mayor que en los que no presentaron compromiso cardíaco (56% (27/48) vs 13% (17/128), p valor 0.001). La proporción de trazado de pseudoinfarto en los pacientes con amiloidosis cardíaca fue mayor que en los que no presentaron compromiso cardíaco (60%(29/48), IC95% 46-73 vs 36% (46/128), p valor 0.001).<sup>7</sup>

Calidad Baja

Un estudio de corte transversal publicado en el 2017, en Australia, con pacientes con amiloidosis cardíaca AL o ATTR (tipo 78 o hereditario) del Centro de Amiloidosis del Hospital Princess Alexandra entre 2013 y 2015, de los cuales eran AL y 13 ATTR. El objetivo fue evaluar la sensibilidad y especificidad del  $^{99m}\text{Tc}$ -DPD en una población australiana de pacientes con amiloidosis cardíaca, para aclarar su papel en el diagnóstico de casos sospechosos. La mediana de edad fue de 58 años en los pacientes con AL, y de 70 en aquellos con ATTR. Pertenecieron al sexo masculino 7(87.5%) de los pacientes con AL y 12(92.3%) de los que pertenecían al grupo de ATTR. Definieron criterios de bajo voltaje, a una altura del QRS  $<5\text{ mm}$  en todas las derivaciones de las extremidades. La prevalencia de hipovoltaje fue en AL del 12% (IC95% 1-45) y en ATTR 15.4% (IC 95% 3-43).<sup>8</sup>

Calidad Muy Baja

Un estudio de corte transversal publicado en el 2011, en China, de 20 pacientes derivados al Hospital de la Facultad de Medicina de Pekín entre septiembre de 2006 y octubre de 2009 para realizar una biopsia endomiocárdica por sospecha clínica de amiloidosis cardíaca primaria u otros tipos de enfermedad infiltrativa de miocardio. La biopsia fue positiva en 11 casos y 9 pacientes en los que fue negativa fueron los controles. El objetivo del trabajo fue determinar qué combinación de ECG y(o) parámetros de ecocardiograma se correlacionan con cardiopatía amiloidótica primaria comprobada por biopsia endomiocárdica (EMB) y, por lo tanto, pueden ser usados como herramientas de diagnóstico no invasivas tempranas. Los pacientes presentaron una media de edad de 50 (DS 12) años y 7(35%) eran hombres. Los ECG se analizaron para las siguientes características: ritmo, anomalías de conducción (es decir, bloqueo de rama derecha o izquierda), patrón de bajo voltaje (definido por la suma del voltaje QRS en las derivaciones de las extremidades  $\leq 0.5\text{ mV}$ ), patrón de pseudoinfarto (ondas Q patológicas en el ECG, pero sin enfermedad de la arteria coronaria por angiografía coronaria o angiografía por tomografía computarizada). Además, calculamos la suma de los voltajes QRS en las 12 derivaciones. Se documentó bajo voltaje en 5(45%) con cardiopatía amiloide y 0 (0%) casos en los controles (p 0.03). La suma de

Calidad Muy Baja

todos los voltajes de las derivaciones simples o combinadas, excepto la derivación V3, fueron más bajas en el grupo con cardiopatía por amiloide y esta diferencia resultó estadísticamente significativa. El patrón de pseudoinfarto se encontró en 5(45%) con cardiopatía amiloide y 1 (11%) casos en los controles, no resultando estadísticamente significativa la diferencia (p 0.11).<sup>9</sup>

Calidad  
Muy  
Baja

Un estudio de corte transversal publicado en el 2010, en Alemania, en 30 pacientes con cardiopatía amiloidótica diagnosticada que habían sido derivados desde 1999 por insuficiencia cardíaca rápidamente progresiva de origen desconocido. El objetivo fue el diagnóstico temprano de cardiopatía amiloidótica. Los pacientes presentaron una media de edad de 66 (DS 8, rango 48-88) y el 63% pertenecían al sexo masculino. La prevalencia de bajo voltaje fue del 63%, IC95% 45-78 (19/30), la frecuencia de progresión pobre de la onda R en las derivaciones precordiales fue del 77%, IC 95% 58-88 (23/30) y la presencia concomitante de bajo voltaje más pobre progresión de la onda fue del 57%, IC 95% 39-72 (17/30).<sup>10</sup>

Ecocardiograma Doppler cardíaco convencional y el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con sospecha de compromiso cardíaco por amiloidosis

Artículos

Un estudio de corte transversal publicado en el 2017, en Bélgica, de pacientes con cardiopatía por amiloidosis (CA) diagnosticados y seguidos en los Departamentos de Enfermedades Cardiovasculares, Radiología y Hematología del Hospital Universitario de Lovaina, desde junio de 2007 hasta marzo de 2016. Además, se definió un subgrupo que presentaba FE> 55% e hipertrofia leve ≤16 mm, que fue machado con 40 pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI). Los objetivos principales fueron (1) comparar la precisión de los parámetros ecocardiográficos basados en la deformación y no basados en la deformación para detectar CA en una población con corazones engrosados, (2) determinar el (los) mejor (es) parámetro (s) para la detección de CA en el subgrupo más desafiante de FE> 55% e hipertrofia leve ≤16 mm, e (3) identificar diferencias potenciales en la precisión de varios parámetros entre cardiopatía amiloidótica mediada por AL y ATTR. La media de edad fue de 65 años (DS 10) en los pacientes con amiloidosis y de 60 (DS 14) en los que presentaban HVI por otra causa. La frecuencia de hombres en el primer grupo fue del 65% y de un 85% en el segundo. Se utilizó el software EchoPAC BT13 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Noruega). Las dimensiones internas del VI y el grosor de la pared se evaluaron de acuerdo con las pautas recientes para la cuantificación de la cámara. El volumen auricular e izquierdo se midieron con el método biplano Simpson en ventanas apicales de 4 y 2 cámaras, y el volumen auricular izquierdo indexado sobre el área de la superficie corporal. La masa del VI y el índice de masa (IMVI) se evaluaron mediante la fórmula de Cubo. El volumen del miocardio se calculó como la relación de la masa del VI sobre 1.05 (densidad del miocardio). El índice de excentricidad (ECCIND) se consideró como la relación del grosor del tabique interventricular al final de la diástole sobre el grosor de la pared posterior al final de la diástole. En el *ecocardiograma tradicional*, el área bajo la curva (ABC) para los diferentes puntos de corte de los parámetros, la sensibilidad y especificidad, se detallan a continuación: *ECC IND* ABC 0,77 (IC95% 0,67–0,85), punto de corte <1,38 (IC95% <1–<1,54), sensibilidad 93% (IC95% 79–98), especificidad 57% (IC95% 43–69), +LR2.13 (IC95% 1.6–2.9), -LR 0.13 (IC95% 0.04–0.4). *CONC HYP* ABC 0.69 (IC 95% 0.59–0.78), punto de corte RWT≥0.42 y LVMI>115 g/m<sup>2</sup>, sensibilidad 100% (IC95% 94–100), especificidad 0 (IC95% 0–8.8), +LR 1 (IC95% 1–1). *FE (%)* ABC 0.70 (IC95% 0.6–0.79), punto de corte ≤60%, sensibilidad 64. (IC95% 47–79), especificidad 70 (IC95% 57–82), +LR2.14 (IC95% 1.4–3.4), -LR 0.51 (IC 95% 0.3–0.8). *MCF* ABC 0.80 (IC95% 0.7–0.87), punto de corte ≤0.234 (IC 95% ≤0.19–0.25), sensibilidad 56% (IC95% 39–72), especificidad 96% (IC95% 88–99), +LR 16.9 (IC95% 4.2–68), -LR 0.45 (IC95% 0.3–0.6). *LA V*(mL/m<sup>2</sup>) ABC 0.62 (IC 95% 0.51–0.720), punto de corte ≥47 (IC95% >41.6–>47), sensibilidad 43% (IC95% 28–60), especificidad 93% (IC95% 82–98), +LR 5.99 (IC95% 2.2–16.4), -LR 0.61 (IC95% 0.5–0.8). *DT*(ms) ABC 0.61 (IC95% 0.51–0.71), punto de corte ≤175 (IC 95% ≤132–≤160), sensibilidad 50% (IC95% 33.8–66), especificidad 74% (IC95% 61–85), +LR 1.93 (IC95% 1.1–3.3), -LR 0.67 (IC95% 0.5–1). *E/E'* ABC 0.69 (IC95% 0.59–0.78), punto de corte >9.6 (IC 95% >8.8–>10.8), sensibilidad 50 (IC95% 33–67), especificidad 100 (IC 95% 94–100).<sup>11</sup>

Calidad  
Modera  
da

Un estudio de corte transversal publicado en el 2015, en Italia, con 35 pacientes con diagnóstico de polineuropatía amiloidótica familiar, los cuales 18 presentaban cardiopatía. El objetivo fue evaluar si un enfoque de diagnóstico integrado consistente en técnicas de bajo costo y no ionizantes (ECG, ecocardiografía y muestreo de sangre BNP) podría aumentar el potencial de diagnóstico de CA, suponiendo que la gammagrafía con 99mTc-DPD sea la técnica de referencia en una Serie de pacientes con PAF sin antecedentes de enfermedad cardíaca. La mediana de edad de los pacientes fue de 50 años (DS 14, rango 32 a 78). y 13(36%) pertenecieron al sexo masculino. El equipo utilizado fue un ecocardiógrafo MyLabALFA; Esaote, Florencia, Italia. Un paquete de software (XStrain, Esaote) se utilizó para una cuantificación de deformación longitudinal en vistas apicales de 4 y 2 cámaras. El LVT>12mm presentó una sensibilidad del 73% y una especificidad del 92%, con un VPP de 94 y un VPN de 92. Para el LVST >14 mm la sensibilidad fue de 78% y la especificidad del 100%, con un VPP de 100 y VPN de 81. La relación E/E' >6.6 presentó una sensibilidad del 83% y una especificidad del 94%, con un VPP 93 y un VPN 80. Para GLS <14.1%, la sensibilidad fue del 59% y la especificidad de 100%, con un VPP 100 y un VPN 71.<sup>12</sup>

Calidad  
Modera  
da

Un estudio de corte transversal publicado en el 2015, en Suecia, con 33 pacientes con amiloidosis ATTR probada por biopsia con signos de afectación cardíaca y 30 pacientes con cardiomiopatía hipertrófica (MCH) por otra causa. El objetivo fue evaluar la sensibilidad y especificidad para discriminar compromiso cardíaco por ATTR vs HCM. La mediana de edad de los pacientes fue de ATTR 65 años (Rango 63–74) en el grupo con ATTR y de 56 años (Rango 41–64) en el grupo de MCH, y el porcentaje de hombres fue del 66% (22) en ATTR y 73% (22) en HCM. El examen ecocardiográfico se realizó utilizando un ecocardiograma Vivid 7 (GE Medical Systems, Horten, Noruega). E/A ratio ABC 0.729 Sensibilidad 0.724, especificidad 0.697. LAVI (ml/m<sup>2</sup>) ABC 0.645 Sensibilidad 0.759, especificidad 0.545. IVRT (ms) ABC 0.618 Sensibilidad 0.931 Especificidad 0.333. Spirito–Maron index 0.610 Sensibilidad 0.889 Especificidad 0.400. LV EDVI (ml/m<sup>2</sup>) ABC 0.608 Sensibilidad 0.793 Especificidad 0.485. DT (ms) ABC 0.556, Sensibilidad 1.000 Especificidad 0.200.

Calidad  
Modera  
da

IVSt/PWt ABC 0.714 Sensibilidad 0.533, Especificidad 0.939 AoVmax (m/s) ABC 0.711, Sensibilidad 0.500, Especificidad 0.909 IVSt (mm) ABC 0.647, Sensibilidad 0.533, Especificidad 0.788  
 PWt (mm) ABC 0.637 Sensibilidad 0.500 Especificidad 0.727. E/e0 ABC 0.548, Sensibilidad 0.280, Especificidad 0.931  
 LV ESVI ml/m2 ABC 0.515 Sensibilidad 0.207 Especificidad 0.909.<sup>13</sup>

Un estudio de corte transversal publicado en el 2011, en China, de 20 pacientes derivados al Hospital de la Facultad de Medicina de Pekín entre septiembre de 2006 y octubre de 2009 para realizar una biopsia endomiocárdica por sospecha clínica de amiloidosis cardíaca primaria u otros tipos de enfermedad infiltrativa de miocardio. La biopsia fue positiva en 11 casos y 9 pacientes en los que fue negativa fueron los controles. El objetivo del trabajo fue determinar qué combinación de ECG y(o) parámetros de ecocardiograma se correlacionan con cardiopatía amiloidótica primaria comprobada por biopsia endomiocárdica (EMB) y, por lo tanto, pueden ser usados como herramientas de diagnóstico no invasivas tempranas. Los pacientes presentaron una media de edad de 50 (DS 12) años y 7(35%) eran hombres. El equipo utilizado para la realización de los ecocardiogramas transtorácico fue GE Vivid 7. Los espesores IVS y LVPW se midieron de manera estándar de acuerdo con las pautas de la American Society of Echocardiography. Además, el tamaño de LA y LVEDD, así como LVEDS se midieron de manera estándar. La FEVI se evaluó utilizando la ecuación del biplano Simpson a partir de vistas apicales de 2 cámaras. Se midieron las velocidades máximas de entrada mitral de las ondas E y A en pacientes en ritmo sinusal normal, se calculó la relación E / A-onda de manera estándar. Definieron que el valor de corte de 1.2 mV para la suma de voltaje de SV1 y RV6, SV1 + RV6 <1.2 mV optimiza la sensibilidad y especificidad para predecir la presencia de cardiopatía amiloide, con valores predictivos positivos y negativos de 91% y 89%, respectivamente. Además, definieron el valor de corte de 0.4 para la relación entre el voltaje de RI y el grosor de LVPW, el RI / LVPW <0.4 tiene la sensibilidad y especificidad óptimas para la identificación de cardiopatía amiloide, con valores predictivos positivos y negativos de 100% y 90 %, respectivamente. De manera similar, el RV5 (6) /LVPW <0.7 tiene la sensibilidad y especificidad óptimas, con valores predictivos positivos y negativos de 91% y 89%, respectivamente. Combinando todas las relaciones entre el voltaje de la onda R en I, aVL, V5 o V6 del ECG y los espesores LVPW o IVS en el ecocardiograma, fueron más bajas en el grupo con cardiopatía amiloidótica, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, especialmente las relaciones RI/LVPW y RV5 (6)/ LVPW . SV1 + RV6 <1.2 mV Sensibilidad 91%, especificidad 89% VPP 91% VPN 89%. RI / LVPW <0.4 (mm / mm) sensibilidad 91%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 91%. RV5 / LVPW <0.7 (mm / mm) Sensibilidad 91%, especificidad 89%, VPP 91%, VPN 89%. RV6 / LVPW <0.7 (mm / mm) Sensibilidad 91%, especificidad 89%, VPP 91%, VPN 89%.<sup>14</sup>

Calidad Moderada

Un estudio de casos y controles publicado en el 2004, en Estados Unidos, con 196 pacientes que fueron derivados a la Institución Médica Johns Hopkins entre enero de 1984 y mayo de 2000 para una biopsia endomiocárdica debido a sospecha clínica de amiloidosis cardíaca. Las biopsias eran positivas para amiloidosis cardíaca en 58 pacientes y negativos en 138. El objetivo fue evaluar la utilidad de los hallazgos electrocardiográficos (ECG) y ecocardiográficos en el diagnóstico de amiloidosis demostrada por biopsia endomiocárdica. La mediana de edad en los pacientes con amiloidosis fue 64 años, y en aquellos sin amiloidosis de 60 años. La proporción de hombres en el grupo con amiloidosis fue 72% (42) y en el grupo sin del 57% (79). Los ecocardiogramas se analizaron para las siguientes características: grosor del tabique interventricular (SIV), grosor de la pared posterior, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (VI), diámetro sistólico del VI, tamaño auricular, tamaño del derrame pericárdico (si está presente), fracción de eyección general. Construyeron un modelo con solo espesor IVS y bajo voltaje. Reportaron que para pacientes con bajo voltaje, un punto de corte de 1,98 cm para el grosor del IVS optimiza la sensibilidad y la especificidad del modelo para predecir la presencia de amiloidosis. Del mismo modo, un punto de corte de 1,13 cm para el grosor del IVS puede definirse como el punto de prueba que maximiza la sensibilidad y especificidad de la prueba para pacientes sin bajo voltaje. Por lo tanto, un paciente con un ECG que muestra un voltaje bajo y un ecocardiograma con un grosor IVS de 1.98 cm fue clasificado en este trabajo como amiloidosis. Sensibilidad 72.22%. Especificidad 91.25%. Valor predictivo positivo 78.79%. Valor predictivo negativo 87.95%.<sup>15</sup>

Calidad Moderada

Un estudio de casos y controles publicado en 1987, en Estados Unidos, en 31 pacientes con cardiopatía amiloide y 39 pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI). El objetivo fue determinar características ecocardiográficas bidimensionales específicas en amiloidosis. La combinación de aumento de la ecogenicidad miocárdica y aumento del grosor auricular fue 60% sensible y 100% específico para el diagnóstico de amiloidosis. También se examinó la relación del voltaje electrocardiográfico (S en VI + FI en Vs o Ve) en el área de la sección transversal del ventrículo izquierdo. Una relación de menos de 1.5 era 62% sensible y 83% específica para amiloide.<sup>16</sup>

Calidad Baja

Ecocardiograma con deformación y para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en pacientes con un ecocardiograma convencional sugestivo o indeterminado de amiloidosis

Artículos

Un estudio de corte transversal publicado en el 2017, en Bélgica, de pacientes con cardiopatía por amiloidosis (CA) diagnosticados y seguidos en los Departamentos de Enfermedades Cardiovasculares, Radiología y Hematología del Hospital Universitario de Lovaina, desde junio de 2007 hasta marzo de 2016. Además, se definió un subgrupo que presentaba FE> 55% e hipertrofia leve ≤16 mm, que fue macheado con 40 pacientes con hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI). Los objetivos principales fueron (1) comparar la precisión de los parámetros ecocardiográficos basados en la deformación y no basados en la deformación para detectar CA en una población con corazones engrosados, (2) determinar el (los) mejor (es) parámetro (s) para la detección de CA en el subgrupo más desafiante de FE> 55% e hipertrofia leve ≤16 mm, e (3) identificar diferencias potenciales en la precisión de varios parámetros entre cardiopatía amiloidótica mediada por AL y ATTR. La media de edad fue de 65 años (DS 10) en los pacientes con amiloidosis y de 60

Calidad Moderada

(DS 14) en los que presentaban HVI por otra causa. La frecuencia de hombres en el primer grupo fue del 65% y de un 85% en el segundo. Se utilizó el software EchoPAC BT13 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Noruega). Las dimensiones internas del VI y el grosor de la pared se evaluaron de acuerdo con las pautas recientes para la cuantificación de la cámara. El volumen auricular e izquierdo se midieron con el método biplano Simpson en ventanas apicales de 4 y 2 cámaras, y el volumen auricular izquierdo indexado sobre el área de la superficie corporal. La masa del VI y el índice de masa (IMVI) se evaluaron mediante la fórmula de Cubo. El volumen del miocardio se calculó como la relación de la masa del VI sobre 1.05 (densidad del miocardio). El índice de excentricidad (ECCIND) se consideró como la relación del grosor del tabique interventricular al final de la diástole sobre el grosor de la pared posterior al final de la diástole. En el *ecocardiograma con deformación*, el área bajo la curva (ABC) para los diferentes puntos de corte de los parámetros, la sensibilidad y especificidad, se detallan a continuación: *GLS*(%) ABC 0.85 (IC95% 0.77–0.89), punto de corte  $>-15.1$  (IC95%  $>-16.7$  a  $>-13.1$ ), sensibilidad 87% (IC 95% 73–96), especificidad 72% (IC95% 59–83), +LR 3.09 (IC95% 2–4.7), -LR 0.17 (IC95% 0.08–0.4) *GCS*(%) ABC 0.83 (IC95% 0.73–0.90), punto de corte  $<-18.3$  (IC95%  $>-22.2$  a  $>-17.4$ ), sensibilidad 86% (IC 95% 68–96), especificidad 57% (IC95% 43–70), +LR 2.01 (IC95% 1.4–2.8), -LR 0.24 (IC95% 0.09–0.6) *GRS*(%) ABC 0.82 (IC 95% 0.72–0.90), punto de corte  $\leq 9.01$ (IC95%  $\leq 5.33$  a  $\leq 9.78$ ), sensibilidad 65.5% (IC95% 45.7–82), especificidad 89 (IC95% 78–96), +LR 6.1 (IC95% 2.7–13.6), -LR 0.39 (IC95% 0.2–0.6). *EFSR* ABC 0.95 (IC 95% 0.89–0.984), punto de corte  $>4.1$  (IC 95%  $>3.6$  a  $>4.1$ ), sensibilidad 90% (IC95% 75.8–97), especificidad 92% (IC95% 81.6–97.2), +LR 10.8 (IC95% 4.6–25.1), -LR 0.11 (IC95% 0.04–0.3). *RELAPS* ABC 0.78 (IC 95% 0.68–0.86), punto de corte  $>0.87$  (IC 95%  $>0.79$  a  $>1$ ) sensibilidad 62.5% (IC95% 43.8–77.3), especificidad 85% (IC95% 73.4–92.9), +LR 4.17 (IC95% 2.2–8), -LR 0.44 (IC95% 0.3–0.7) *SAB* ABC 0.67 (IC 95% 0.57–0.76), punto de corte  $>3.1$  (IC 95%  $>1.7$  a  $>3.7$ ), sensibilidad 47.5% (IC95% 31.5–63.9), especificidad 86.7% (IC95% 75.4–94.1), +LR 3.56 (IC95% 1.7–7.3), -LR 0.61 (IC95% 0.4–0.8). *SAB*, punto de corte  $>2.1$ (punto de corte sugerido en la literatura), sensibilidad 65% (IC95% 48.3–79.4) especificidad 53% (IC95% 41.6–67.9), +LR 1.44 (IC95% 1–2.1), -LR 0.64 (IC95% 0.4–1.0).<sup>11</sup>

Un estudio de casos y controles publicado en el 2012, en Estados Unidos, con 55 pacientes remitidos al laboratorio de ecocardiografía de la Cleveland Clinic Foundation (CCF) con diagnóstico presuntivo de compromiso cardíaco por amiloidosis entre octubre de 2010 y marzo de 2012, y 30 controles con hipertrofia ventricular izquierda. El objetivo fue describir los patrones regionales en la deformación longitudinal (LS) en cardiopatía por amiloidosis (CA) y probar la hipótesis de que las diferencias regionales ayudarían a diferenciar la CA de otras causas de aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo (VI). Las mediciones de LS se realizaron en diferido utilizando un software automatizado (EchoPAC Versión 110.0.0. Tecnologías de análisis avanzadas; GE Medical Systems). Un LS apical relativo de 1.0 fue sensible (93%) y específico (82%) (ABC 0.94). El análisis ROC mostró un valor de corte óptimo de 1 para el LS apical para diferenciar CA de HCM (sensibilidad 93%, especificidad 82%, AUC 0,91), CA de Estenosis aórtica (sensibilidad 93%, especificidad 82%, AUC 0,97) y CA de HVI (sensibilidad 93%, especificidad 82%, AUC 0,94). Esto representa valores de deformación significativamente más altos en el ápice en comparación con la suma del LS promedio de los segmentos basal y medio. La comparación de las curvas ROC para detectar CA mostró que el AUC que usaba LS apical era significativamente mayor que los otros parámetros ecocardiográficos más tradicionales utilizados para diagnosticar CA.<sup>17</sup>

Calidad Moderada

Resonancia magnética cardíaca con gadolinio y diagnóstico de compromiso cardíaco en paciente con sospecha clínica de amiloidosis cardíaca o amiloidosis sistémica confirmada por biopsia

Artículos

Un estudio de corte transversal en el 2009, en USA, con 47 pacientes con sospecha de cardiopatía restrictiva o infiltrativa o con amiloidosis sistémica conocida y sospecha de compromiso cardíaco, entre enero del 2005 y agosto del 2008. El objetivo fue evaluar la precisión diagnóstica y el valor pronóstico incremental de la resonancia magnética cardíaca con retardo (DHE-CMR) en comparación con los parámetros electrocardiográficos y ecocardiográficos transtorácicos (TTE) en tales pacientes. De los 47 pacientes, 25 presentaron biopsia positiva, mientras que 22 fueron controles con biopsia negativa. La mediana de edad fue de 63 y el 70% fueron hombres. Se utilizaron equipos 1.5-T MR Scanners (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany), tanto Sonata (40 mT/m maximum gradient strength, 200-T/m/s maximum slew rate), como Avanto (45 mT/m maximum gradient strength, 200-T/m/s maximum slew rate). La precisión diagnóstica de DHE-CMR en pacientes con biopsia endomiocárdica fue la siguiente: sensibilidad 88% (IC 95% 69-97), especificidad 90% (IC 95% 75-97), valor predictivo positivo 88% y valor predictivo negativo 90%. (Verdadero positivo 15, verdadero negativo 19, falso positivo 2, falso negativo 2).<sup>18</sup>

Calidad Alta

Un estudio de corte transversal en el 2018, en Francia, con 44 pacientes con diagnóstico confirmado de amiloidosis AL o TTR y cardiopatía y un grupo control con 40 sujetos sanos. El objetivo fue determinar el valor diagnóstico de la medición de miocardio nativo T2 en la distinción entre amiloidosis cardíaca (CA) de cadena ligera (AL) y la causada por transtiretina (ATTR). La mediana de edad fue de 65(DS 12) en los pacientes AL, 73 (DS 15) en ATTR y de 40 (DS 12) años en el grupo control. La frecuencia de hombres fue 58% (14) en AL, 85%(17) en ATTR y 50%(20) en el grupo control. Se utilizó un resonador 1.5 T CMR system, Magnetom Avanto, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany.(Para mayor información la técnica está explicada en detalle en las páginas 2 y 3 del artículo). El área bajo la curva (ABC) de miocardio nativo T2 para el diagnóstico de cardiopatía por AL vs ATTR fue de 0.94 (95% CI: 0.86–1,  $p < 0.001$ ). Para el score QALE, el ABC para distinguir entre pacientes ATTR y AL fue 0,64 (IC 95% 0,48 a 0,81,  $p = 0,1$ ). Con un punto de corte de 59,2 ms, la sensibilidad y especificidad de T2 nativa miocárdica fue del 83% y 95%, respectivamente. El 100% de especificidad se obtuvo con un corte de 63 ms (sensibilidad 42%). El ABC del miocardio nativo T1 para el diagnóstico de cardiopatía por AL vs ATTR fue de 0.77 (IC 95% 0.62–0.91,  $p = 0.03$ ). Para el score QALE, T1 con un punto de corte de 1092 ms, para distinguir entre pacientes ATTR y AL, la sensibilidad y especificidad fue del 71% y 75%, respectivamente. El 100% de

Calidad Moderada

especificidad se obtuvo con un corte de 1130 ms (sensibilidad 37%). El miocardio nativo en T1 y T1 presentaron rendimientos similares para discriminar entre pacientes y sujetos sanos. (ABC 0.95, (95% CI: 0.90–1, p < 0.001).<sup>19</sup>

Un estudio de corte transversal en el 2014, en Estados Unidos, con 130 pacientes (51 con compromiso cardíaco y 79 sin compromiso cardíaco) con sospecha clínica de compromiso cardíaco por amiloidosis en el Hospital Mount Sinai desde noviembre de 2007 hasta enero de 2013. El objetivo del trabajo fue describir las características morfológicas y patrones de remodelación con RMN en amiloidosis cardíaca, y establecer su exactitud diagnóstica, así como el valor de diagnóstico tradicional criterios derivados de la ecocardiografía y la electrocardiografía. Los pacientes fueron evaluados con equipos 1.5 Tesla (n=58, 44.6%) o 3 Tesla (n=72, 55.4%). Los derrames pericárdicos (39.2% vs 20.3%; p = 0.018) y pleurales (47.1% vs 21.5%; p = 0.002) se detectaron con mayor frecuencia en presencia de un diagnóstico positivo de compromiso cardíaco. La presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo asimétrica (HVI) asimétrica definida como una relación de asimetría  $\geq 1.3$  también fue más común en pacientes con compromiso cardíaco (68.6% vs 32.9%, p < 0.001). Un modelo que incluye RWT, HVI asimétrica e IMVI mostró una precisión diagnóstica del 88%, sensibilidad del 67% y una especificidad del 86% para la detección de cardiopatía amiloidótica.<sup>20</sup>

Calidad Baja

Un estudio de corte transversal en el 2013, en Italia, con 18 pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar (FAP) por transtiretina seguidos por el Departamento de Neurociencia de la Universidad de Messina. El objetivo fue comparar las imágenes de la gammagrafía y la de la RM con realce tardío con gadolinio en la evaluación de la afectación cardíaca en pacientes con PAF. La mediana de edad fue de 49 (DS 14) y el 55% (8) eran hombres. Para la gammagrafía se utilizó una inyección intravenosa de 40 MBq de <sup>99m</sup>Tc-difosfonato (DPD) a las 3 horas, usando una cámara de doble cabezal (Millennium VG, GE Healthcare) Las imágenes torácicas con SPECT se obtuvieron en cada paciente inmediatamente después de las corporales totales, utilizando el mismo equipo. La resonancia magnética cardíaca se realizó utilizando un equipo de 1,5 T (Gyrosan NT, Philips Healthcare) con una bobina de matriz en fase cardíaca y sincronización de electrocardiograma. Las imágenes de <sup>99m</sup>Tc-difosfonato y la RMN con realce tardío de gadolinio tienen capacidades similares para identificar a los pacientes con depósito de amiloide miocárdico, la carga de infiltración de amiloide cardíaco puede subestimarse significativamente mediante el análisis visual de la RM con realce tardío de gadolinio en comparación con el <sup>99m</sup>Tc-difosfonato. Se observó acumulación de <sup>99m</sup>Tc-difosfonato en 10 de 18 pacientes (56%, IC95% 33-75) y la no acumulación de radiotrazadores cardíacos en ocho de 18 pacientes (44%, IC 95% 24-66) (todos estos pacientes eran asintomáticos). La RM con realce tardío de gadolinio fue positiva en ocho de 18 pacientes (44%, IC 95% 24-66) y negativa en 10 de 18 pacientes (56%, IC95% 33-75).<sup>21</sup>

Calidad Baja

Resonancia Magnética Cardíaca con técnica de mapeo T1 y medición del volumen extracelular ; y diagnóstico de compromiso cardíaco en paciente con sospecha clínica de amiloidosis cardiaca o amiloidosis sistémica confirmada por biopsia

#### Artículos

Un estudio de corte transversal en el 2014, en Reino Unido e Italia, con 85 pacientes con ATTR, 79 con amiloide AL, 46 con hipertrofia miocárdica (HCM) y 52 voluntarios sanos, en el Centro Nacional de Amiloidosis, Royal Free Hospital, Londres, Reino Unido, del 2010 al 2013. El objetivo fue evaluar el papel diagnóstico del mapeo T1 nativo en amiloidosis ATTR. La media de edad fue de 73 (DS 10) años en los pacientes con ATTR, de 62 (DS 10) en los pacientes AL, 50 años (DS 13) en el grupo con HCM y 46 (DS 15) en los voluntarios sanos. La frecuencia de hombres por grupo fue: 70(82%) en ATTR, 55(69%) en AL, 34(74%) en HCM y 17(33%) en los voluntarios sanos.

Se utilizó como equipo un resonador de 1,5 T (Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania). Se realizó un estudio estándar de volumen y LGE. El agente de contraste fue de 0.1 mmol/kg de contraste a base de gadolinio (gadoterato meglumina [Dotarem, Guerbet SA, París, Francia]) con 5 minutos de retraso. Para el mapeo T1 nativo, se obtuvieron vistas basales y medianas del eje corto y del eje largo de 4 cámaras utilizando la secuencia de recuperación de inversión de bloqueo de aspecto modificada acortada (ShMOLLI) después del shimming regional. Los pacientes con amiloidosis ATTR y AL con afectación cardíaca (posible o definida) tenían un área bajo la curva (ABC) de 0,85 (IC95%: 0,79-0,92). T1 nativa fue igualmente precisa para AL y ATTR (ABC: 0.84 (IC95% 0.76-0.91 y ABC 0.85, IC95% 0.77-0.92, respectivamente). Los valores de corte para diagnosticar amiloide cardíaco (alta especificidad) son 1.048 ms, 1.065 ms y 1.090 ms. Estos valores tienen una especificidad del 80%, 85% y 90% y una sensibilidad del 83%, 74% y 56%, respectivamente. Los valores de corte de ejemplo para descartar amiloide cardíaco (alta sensibilidad) son 954 ms, 968 ms y 1,012 ms. Estos valores tienen 99%, 98% y 95% de sensibilidad y 17%, 30% y 58% de especificidad, respectivamente.<sup>22</sup>

Calidad Alta

Un estudio de corte transversal en el 2018, en Francia, con 44 pacientes con diagnóstico confirmado de amiloidosis AL o TTR y cardiopatía y un grupo control con 40 sujetos sanos. El objetivo fue determinar el valor diagnóstico de la medición de miocardio nativo T2 en la distinción entre amiloidosis cardíaca (CA) de cadena ligera (AL) y la causada por transtiretina (ATTR). La mediana de edad fue de 65 (DS 12) en los pacientes AL, 73 (DS 15) en ATTR y de 40 (DS 12) años en el grupo control. La frecuencia de hombres fue 58% (14) en AL, 85% (17) en ATTR y 50% (20) en el grupo control. Se utilizó un resonador 1.5 T CMR system, Magnetom Avanto, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany. (Para mayor información la técnica está explicada en detalle en las páginas 2 y 3 del artículo). El área bajo la curva (ABC) de miocardio nativo T2 para el diagnóstico de cardiopatía por AL vs ATTR fue de 0.94 (95% CI: 0.86–1, p < 0.001). Para el score QALE, el ABC para distinguir entre pacientes ATTR y AL fue 0,64 (IC 95% 0,48 a 0,81, p = 0,1). Con un punto de corte de 59,2 ms, la sensibilidad y especificidad de T2 nativa miocárdica fue del 83% y 95%, respectivamente. El 100% de especificidad se obtuvo con un corte de 63 ms (sensibilidad 42%). El ABC del miocardio nativo T1 para el diagnóstico de cardiopatía por AL vs ATTR fue de 0.77 (IC 95% 0.62–0.91, p = 0.03). Para el score QALE, T1 con un punto de corte de 1092 ms, para distinguir entre pacientes ATTR y AL, la sensibilidad y especificidad fue del 71% y 75%, respectivamente. El 100% de especificidad se obtuvo con un corte de 1130 ms (sensibilidad 37%). El miocardio nativo en T1 y T1 presentaron rendimientos similares para discriminar entre pacientes y sujetos sanos. (ABC 0.95, (95% CI: 0.90–1, p < 0.001).<sup>19</sup>

Calidad Moderada

Un estudio de casos y controles en el 2017, en Alemania, de 132 pacientes con amiloidosis cardíaca, 60 miocardiopatía hipertrófica, 38 con enfermedad cardíaca hipertensiva y 100 voluntarios sanos. El objetivo fue evaluar la precisión diagnóstica de la fracción de contracción miocárdica (MCF) medida por RMN T1 para la discriminación de diferentes formas de HVI. MCF superó a la FEVI y al IMVI al discriminar entre las diferentes etiologías de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI). Entre AL y otras formas de HVI, el Área Bajo la Curva= 0,84, P <0,0001. Además, los valores de corte para MCF <50% y FEVI <60% permitieron identificar pacientes con alta probabilidad de cardiopatía por amiloide.<sup>23</sup>

Calidad  
Baja

Un estudio de corte transversal en el 2014, en Italia, de pacientes con amiloidosis sistémica probada por biopsia (30 con amiloidosis, 7 con probable amiloidosis) y 30 controles sanos. La mediana de edad en el grupo de amiloidosis fue de 70 (DS 9) años, 64 (DS 10) en el grupo con posible amiloidosis y de 39 (DS 17) en voluntarios sanos. La frecuencia de hombres fue del 86% (31) en los pacientes con amiloidosis, 85% (6) en los posibles casos y 70% (21) en los voluntarios sanos. El objetivo de este estudio fue medir el volumen extracelular miocárdico (VEC) en pacientes con amiloide con una técnica novedosa de mapeo T1 RMN y determinar la correlación entre el VEC y la gravedad de la enfermedad. Se utilizó un equipo resonador de 1.5 T (CVi, GE Healthcare, Milwaukee, WI, EE. UU.). Para la determinación del valor T1 de miocardio y la cavidad sanguínea, se utilizó MCine-IR y se realizó antes y a intervalos de tiempo fijos (5, 10, 15 y 20 min) después de un bolo de agente de contraste (0.2 mmol kg<sup>-1</sup> Gadodiamide, OMINISCAN, GE Healthcare, Waukesha, WI, EE. UU.). Un valor de corte de VEC miocárdico > 0.316, correspondiente al percentil 95 en sujetos normales, mostró una sensibilidad del 79% y una especificidad del 97% para discriminar pacientes con amiloide de los sujetos control (área bajo la curva de 0.884). En pacientes con amiloide, el tiempo de anulación miocárdica (TI) fue más corto (amiloidosis 5 +/- 42, posible amiloidosis 50 +/- 51, controles 76 +/- 16) y la acumulación en la reserva sanguínea fue más larga (amiloidosis 214 (DS 50), posible amiloidosis 197 (35), controle 185 (DS 27)) en comparación con los sujetos control. El cálculo del VEC a partir de los valores de T1 antes y después del contraste mostró que los pacientes con o posible amiloidosis tenían un VE miocárdico significativamente más alto que el de los sujetos de control (P <0.05).<sup>24</sup>

Calidad  
Baja

Medición péptidos natriuréticos (BNP o proBNP) y diagnóstico de compromiso cardíaco en paciente con sospecha amiloidosis cardíaca

#### Artículos

Un estudio de corte transversal en el 2015, en Italia, con 35 pacientes con diagnóstico de polineuropatía amiloidótica familiar, los cuales 18 presentaban cardiopatía. El objetivo fue evaluar si un enfoque de diagnóstico integrado consistente en técnicas de bajo costo y no ionizantes (ECG, ecocardiografía y muestreo de sangre BNP) podría aumentar el potencial de diagnóstico de CA, suponiendo que la gammagrafía con 99mTc-DPD sea la técnica de referencia en una Serie de pacientes con PAF sin antecedentes de enfermedad cardíaca. La mediana de edad de los pacientes fue de 50 años (DS 14, rango 32 a 78). y 13(36%) pertenecieron al sexo masculino. Las muestras de plasma se obtuvieron el mismo día que el paciente se realizaba el ECG, la ecocardiografía y la gammagrafía. Los niveles plasmáticos de N-terminal pro-BNP se midieron utilizando un kit de inmunoensayo validado y disponible comercialmente (Perkin Elmer, Massachusetts). Un valor de BNP >129 pg/ml (13/18) como punto de corte, presentó una sensibilidad del 67% (IC 95% 48-69), con una especificidad del 94%, VPP 92 y VPN 73. Área bajo la curva de 0.85, (IC 95% 0.69 a 0.95).<sup>25</sup>

Calidad  
Modera  
da

Centellograma con pirofosfato y el diagnóstico de compromiso cardíaco en pacientes con sospecha de amiloidosis ATTR

#### Artículos

Un estudio de corte transversal en el 2017, en Australia, con pacientes con amiloidosis cardíaca AL o ATTR (tipo 78 o hereditario) del Centro de Amiloidosis del Hospital Princess Alexandra entre 2013 y 2015, de los cuales 8 eran AL y 13 ATTR. El objetivo fue evaluar la sensibilidad y especificidad del 99mTc-DPD en una población australiana de pacientes con amiloidosis cardíaca, para aclarar su papel en el diagnóstico de casos sospechosos. La mediana de edad fue de 58 años en los pacientes con AL, y de 70 en aquellos con ATTR. Pertenecieron al sexo masculino 7(87.5%) de los pacientes con AL y 12(92.3%) de los que pertenecían al grupo de ATTR. El equipo utilizado fue el escáner SPECT / CT (Symbia TruePoint SPECT CT, Siemens, Munich, Alemania). Se realizaron imágenes de todo el cuerpo a los cinco minutos (fase de tejido blando) y a las tres horas (fase ósea) después de la inyección. Se adquirió una SPECT miocárdica y una TC de bajo amperaje después de la exploración tardía de todo el cuerpo. Cada paciente recibió entre 700–800 MBq de 99mTc-DPD. La captación fue de un 25% en AL (2/8) y del 100% en ATTR (13/13). El grado 2 o más presentó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 88% para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca en ATTR. Usando curva ROC, el punto de corte de >0.091 presentó una sensibilidad del 92% y una especificidad del 88% (ABC 0.91; p-value < 0.0001) para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca por ATTR.<sup>26</sup>

Calidad  
Alta

Un estudio de cohorte en el 2016, en Estados Unidos, de 229 pacientes que realizaron evaluación para amiloidosis cardíaca entre diciembre del 2010 y el 1 de noviembre de 2015. Se incluyeron pacientes de 3 centros de amiloidosis en los Estados Unidos (Centro de Atención Cardíaca Avanzada de la Universidad de Columbia, Centro de Amiloidosis de la Universidad de Boston y Clínica Mayo). De 171 pacientes, 121 presentaron amiloidosis cardíaca por ATTR, 50 sin ATTR cardíaca (34 (20%) presentaban amiloidosis AL y 16(9.2%) HFpEF.). La mediana de edad fue de 73 años (RIQ, 65-79 años), y el 86% (147) fueron hombres. El objetivo fue determinar la sensibilidad y especificidad del score visual y de la relación H/CL para detectar amiloidosis ATTR cardíaca. Basado en publicaciones anteriores, determinaron indicación de ATTR cardíaca a un score visual de 2 o más o a una razón H/HL mayor o igual a 1,5.

Calidad  
Alta

La sensibilidad y especificidad para detectar la amiloidosis cardíaca ATTR mediante el uso del score visual semicuantitativo de 2 o

más fueron 88% y 88%, respectivamente, con un AUC de 0.943 (IC 95%, 0.902-0.977). La sensibilidad y la especificidad no cambiaron al analizar pacientes con amiloidosis cardíaca ATTR cuya condición se diagnosticó exclusivamente mediante biopsia endomiocárdica. Con la técnica de 1 hora de incubación, un escore visual mayor o igual a 2 en los pacientes con ATTR, mostró una sensibilidad del 95% (92/97) y una especificidad del 79%. con un ABC de 0.93 (IC 95% 0.87-0.98). Con la técnica de 3 horas de incubación, un escore visual mayor o igual a 2 en los pacientes con ATTR, mostró una sensibilidad del 58% (14/24) y una especificidad del 100%. con un ABC de 0.98 (IC95% 0.93-1). Con la técnica de 1 hora de incubación, una razón H/CL mayor o igual a 1,5 en los pacientes con ATTR, mostró una sensibilidad del 92% (89/97) y una especificidad del 97%. con un ABC de 0.97 (IC 95% 0.94-0.99). Con la técnica de 3 horas de incubación, un escore visual mayor o igual a 2 en los pacientes con ATTR, mostró una sensibilidad del 88% (21/24) y una especificidad del 86%. con un ABC de 0.93 (IC 95% 0.84-0.98).

27

Un estudio de corte transversal en el 2016, en el Reino Unido, en pacientes referidos a centros especializados de Europa para evaluación por sospecha de amiloidosis cardíaca. Se incluyeron 1217 pacientes (857 con amiloidosis y 360 sin amiloidosis). El objetivo fue presentar hallazgos que forman la base para un algoritmo de diagnóstico propuesto, para pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca, en los que el diagnóstico sin biopsia de la amiloidosis ATTR se puede lograr en la mayoría de los casos. Se realizó la inyección de  $\approx 700$  MBq 99mTc-DPD (n=877), 99mTc-PYP (n=199), o 99mTc-HMDP (n=141), proveyendo una dosis de radiación de  $f \approx 5$  mSv por paciente. Luego de 3 horas, se realizó el scan corporal, excepto para el 99mTc-PYP en donde las imágenes torácicas se realizaron a la hora. La retención cardíaca de 99mTc-DPD y 99mTc-HMDP fue definida, en cada centro, por un solo observador de acuerdo con la clasificación elaborada por Perugini et al. En el caso del 99mTc-PYP también fue clasificado por un solo observador en cada centro usando el siguiente sistema de calificación: grado 0 = ausencia de captación cardíaca; grado 1 = absorción leve menor que el hueso; grado 2 = captación moderada igual al hueso; y grado 3 = captación alta mayor que el hueso. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca fue del 88% (IC 95% 84–92%) y del 87% (IC 95% 73–95%), respectivamente. La sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de depósito en amiloidosis cardíaca ATTR fue del 91% (IC 95% 87–94%) y 87% (IC 95% 79–92%) respectivamente. En pacientes con biopsia de endomiocardio: el scan de radionucleótido grado 2 o 3 + la ausencia de clones tuvo una sensibilidad del 70% (IC95% 64–75%) y una especificidad del 100% (IC95% 96–100%) para el diagnóstico de ATTR. En pacientes con biopsia de otros órganos: el scan de radionucleótido grado 2 o 3 + la ausencia de clones tuvo una sensibilidad del 74% (IC 95% 70-77%) y una especificidad del 100% (IC95% 99–100%) para el diagnóstico de ATTR.<sup>28</sup>

Calidad Alta

Un estudio de corte transversal en el 2015, en Italia, con 35 pacientes con diagnóstico de polineuropatía amiloidótica familiar, los cuales 18 presentaban cardiopatía. El objetivo fue evaluar si un enfoque de diagnóstico integrado consistente en técnicas de bajo costo y no ionizantes (ECG, ecocardiografía y muestreo de sangre BNP) podría aumentar el potencial de diagnóstico de CA, suponiendo que la gammagrafía con 99mTc-DPD sea la técnica de referencia en una Serie de pacientes con PAF sin antecedentes de enfermedad cardíaca. La mediana de edad de los pacientes fue de 50 años (DS 14, rango 32 a 78), y 13(36%) pertenecieron al sexo masculino. El equipo utilizado fue una cámara gamma de doble cabezal (MillenniumVG; GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin). El estudio se realizó a las 3 horas de la inyección intravenosa de 740 MBq de 99mTc-DPD. El grupo con cardiopatía presentó acumulación del 100% (18/18) y el que no tenía cardiopatía NO acumuló en el 100% (17/17).<sup>25</sup>

Calidad Alta

Un estudio de corte transversal en el 2012, en España, en 19 pacientes (11 ATTR, 8 AL) seguidos por amiloidosis cardíaca desde 1996 hasta octubre de 2011 en la Sección de insuficiencia cardíaca y trasplante. El objetivo fue evaluar la utilidad de la gammagrafía con 99mTc-DPD en el diagnóstico y el conocimiento del subtipo de amiloidosis con afección cardíaca. La preparación del 99mTc-DPD se realizó según instrucciones del fabricante (TeceosW, CIS Bio International; Gif-sur-Yvette, France). La pureza radioquímica de la preparación fue del 98,1% (97-99,1%). Se administró 740 MBq de 99mTc-DPD por vía intravenosa, y a las 3 horas se obtuvieron imágenes de cuerpo completo en proyecciones anterior y posterior y selectivas del área cardíaca en proyecciones anterior, oblicua anterior izquierda de 458 y lateral izquierda. La existencia de depósito de 99mTc-DPD de intensidad moderada-intensa (grados 2-3) y de distribución biventricular, en los pacientes con TTR obtuvieron valores de sensibilidad del 100% (IC95% 93,7-100%), especificidad del 100% (IC 95%, 95,4-100%), valor predictivo positivo del 100% (IC95%, 93,75-100%), valor predictivo negativo del 100% (IC 95%, 95,45-100%), y exactitud diagnóstica (valor general de la prueba) de 1, 100%. (IC95%, 97,37-100%).<sup>29</sup>

Calidad Alta

Un estudio de corte transversal en el 2010, en Italia, de 79 pacientes con TTR (45, ambas mutada y wild-type) o amiloidosis sistémica AL (3 pacientes) y 15 controles, que presentaban ecocardiograma por sospecha de compromiso cardíaco, evaluados en el centro entre enero del 2004 y septiembre del 2009. El objetivo fue evaluar el rendimiento diagnóstico de la gammagrafía para el diagnóstico de compromiso cardíaco por ATTR. La mediana de edad fue de 62 años (DS 14) en ATTR, de 62 años (DS 6) en AL y de 68 años (rango de 55-74) en los controles. La cantidad de hombres por grupos fue: 39(87%) en ATTR, 24 (71%) en AL y 7 (46%) en los controles. El equipo utilizado fue una cámara de doble cabezal (ECAM, Siemens Medical Systems, Hoffman Estates, IL, USA), se infundió en forma intravenosa 740 MBq de 99mTc-DPD. El escaneo corporal total se obtuvo a los 5 minutos y a las 3 horas luego de la inyección. En pacientes que mostraron captación cardíaca el SPECT se realizó luego del escaneo corporal tardío. Un escore visual  $\geq 2$  en pacientes con masa del VI  $> 250$  g/m<sup>2</sup> identifica la etiología del TTR con un 100% de sensibilidad y especificidad. Para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca relacionada con TTR, la precisión predictiva positiva y negativa de la puntuación visual de la retención cardíaca fue: 80 y 100% (puntuación visual  $\geq 1$ ); 88 y 100% (puntuación visual  $\geq 2$ ); y 100 y 68% (puntuación visual = 3).<sup>30</sup>

Calidad Alta

Un estudio de corte transversal en el 2005, en Italia, de pacientes en seguimiento por las unidades de cardiología y neurología entre enero de 2004 y enero de 2005 con diagnóstico de amiloidosis relacionada con TTR o AL (15 y 10 pacientes respectivamente) con compromiso cardíaco objetivado por ecocardiograma. Los controles externos fueron 10 pacientes no afectados por amiloidosis (6 (60%) hombres, media de edad 68 años; rango 55 a 74 años) sometidos a gammagrafía por razones oncológicas. La mediana de

Calidad Alta

edad en los pacientes con amiloidosis fue de 56 años (rango 48-76) en ATTR y de 60 años (rango 58-65) en AL. El objetivo fue investigar la precisión diagnóstica de la gammagrafía con ácido 99mTc-3,3-difosfona 1,2-propanodicarboxílico (99mTc-DPD) para la diferenciación de la amiloidosis cardíaca relacionada con la inmunoglobulina monoclonal (AL) y la amiloidosis cardíaca relacionada con la transtiretina (TTR). Todos los pacientes recibieron en forma endovenosa 740 MBq de 99mTc-DPD. el equipo utilizado fue una cámara de doble cabezal (ECAM, Siemens Medical Systems, Hoffman Estates, Illinois). El escaneo corporal total se obtuvo 5 minutos y 3 horas luego de la infusión. En pacientes que mostraron captación cardíaca el SPECT se realizó luego del escaneo corporal tardío. Usando el ecocardiograma como estándar de referencia para el reconocimiento de la afectación cardíaca, la sensibilidad y la especificidad de la gammagrafía fueron ambas del 100% para los pacientes del ATTR; en el grupo control, la sensibilidad fue del 0% y la especificidad del 100% (precisión, 50%). Once pacientes con absorción miocárdica de 99mTc-DPD se sometieron a gammagrafía con difosfonato de metileno-99mTc (99mTc-MDP); Todos los pacientes mostraron una puntuación visual miocárdica de 99mTc-MDP de 0.<sup>31</sup>

Un estudio de corte transversal en el 2014, en el Reino Unido, con 45 pacientes con diagnóstico por biopsia de amiloidosis cardíaca AL o ATTR. El objetivo fue evaluar la habilidad discriminativa entre compromiso cardíaco por AL o ATTR del centellograma con pirofosfato 99mTc-pyrophosphate. El equipo utilizado fue una cámara gamma Philips Precedence SPECT/CT (Philips Healthcare, Guildford, United Kingdom) equipped with low-energy, high-resolution collimators). Para distinguir la amiloidosis cardíaca por ATTR, de la desarrollada por amiloidosis AL, una proporción de H / CL > 1.5 consistente con una retención del marcador miocárdico difusamente difuso tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100% para identificar la amiloidosis cardíaca ATTR.<sup>32</sup>

Calidad Moderada

Un estudio de corte transversal en el 2013, en Estados Unidos, con 321 pacientes que realizaron un centello 99mTc-DPD por sospecha de amiloidosis cardíaca entre junio 2010 y julio 2012, de los cuales 178(55%) presentaban amiloidosis ATTR 178, 44(14%) AL y 3 (1%) AA. No presentando amiloidosis 85 (26%) de los pacientes estudiados. El objetivo fue evaluar el rendimiento de la captación del marcador en pacientes con amiloidosis ATTR. La mediana de edad de los pacientes fue: ATTR 75 años (Rango 24– 92 años), AL 68 años (Rango 43– 82 años), AA 64 años (Rango 48– 70 años) y el grupo sin amiloidosis 68 años (Rango 40– 89 años). Correspondieron al sexo masculino: 147 (83%) en ATTR, 31(70%) en AL, 2 (67%) en AA y en el grupo sin amiloidosis 50 (59%) personas. El equipo utilizado fue una cámara gamma híbridas SPECT-CT de General Electric (GE) Medical Systems (Infinitia Hawkeye 4 y Discovery 670) después de la inyección intravenosa de 700 MBq de 99mTc-DPD. Las imágenes planas del cuerpo se adquirieron 3 h después de la inyección seguido de SPECT-CT cardíaco (tomografía computarizada de emisión de fotón único con una tomografía computarizada de baja dosis, sin contraste). El total de pacientes con biopsia positiva para amiloidosis cardíaca (47/53) la sensibilidad y el VPP de la captación para el diagnóstico de amiloidosis cardíaca fue de 89% (IC95% 89-94%) y 100%, respectivamente. En pacientes con biopsia confirmada para ATTR (37/37) la sensibilidad y el VPP fue del 100%. En los pacientes con diagnóstico de ATTR con criterios de consenso internacional (ICC 2005) 159/159 la sensibilidad fue del 100%. Al evaluar a los pacientes con y sin ICC 171/178 la sensibilidad fue del 96% (IC 95% 91-98). En pacientes con biopsia confirmada para AL (8/14) la sensibilidad y VPP fue del 57% (IC 95% 32-78) y 100%, respectivamente.<sup>33</sup>

Calidad Moderada

Un estudio de corte transversal en el 2012, en Italia, con 18 pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar (FAP) por transtiretina seguidos por el Departamento de Neurociencia de la Universidad de Messina. El objetivo fue comparar las imágenes de la gammagrafía y la de la RM con realce tardío con gadolinio en la evaluación de la afectación cardíaca en pacientes con PAF. La mediana de edad fue de 49(DS 14) y el 55% (8) eran hombres. Para la gammagrafía se utilizó una inyección intravenosa de 40 MBq de 99mTc-difosfonato (DPD) a las 3 horas, usando una cámara de doble cabezal (Millennium VG, GE Healthcare) Las imágenes torácicas con SPECT se obtuvieron en cada paciente inmediatamente después de las corporales totales, utilizando el mismo equipo. La resonancia magnética cardíaca se realizó utilizando un equipo de 1,5 T (Gyroscan NT, Philips Healthcare) con una bobina de matriz en fase cardíaca y sincronización de vectorcardiograma. Las imágenes de 99mTc-difosfonato y la RMN con realce tardío de gadolinio tienen capacidades similares para identificar a los pacientes con depósito de amiloide miocárdico, la carga de infiltración de amiloide cardíaco puede subestimarse significativamente mediante el análisis visual de la RM con realce tardío de gadolinio en comparación con el 99mTc-difosfonato. Se observó acumulación de 99mTc-difosfonato en 10 de 18 pacientes (56%, IC95% 33-75) y la no acumulación de radiotrazadores cardíacos en ocho de 18 pacientes (44%, IC 95% 24-66) (todos estos pacientes eran asintomáticos). La RM con realce tardío de gadolinio fue positiva en ocho de 18 pacientes (44%, IC 95% 24-66) y negativa en 10 de 18 pacientes (56%, IC95% 33-75).<sup>34</sup>

Calidad Baja

Un estudio de corte transversal en el 1982, en Estados Unidos, de 20 pacientes con amiloidosis AL con cardiopatía admitidos en el Thorndike Memorial Laboratory Clinical Research Center del Hospital de la ciudad de Boston entre julio de 1980 y marzo 1982 y pacientes que realizaron una gammagrafía con pirofosfato por otra causa en el mismo centro como controles entre enero de 1978 y diciembre de 1980.

El objetivo fue evaluar el papel de la gammagrafía con pirofosfato de tecnecio en pacientes con amiloidosis primaria 1 ° y diversos grados de afectación cardíaca, e intentar determinar el valor en el diagnóstico precoz de infiltración de amiloide miocárdico. La mediana de edad fue de 58 años (DS 8.8). En sujetos con insuficiencia cardíaca congestiva, la sensibilidad de la captación del isótopo de grado 3+ o 4+ para diagnosticar amiloidosis fue del 89%, la especificidad del 100% y la precisión predictiva del 100%.<sup>35</sup>

Calidad Baja

## Bibliografía

- 1 Austin BA, Tang WHW, Rodriguez ER, Tan C, Flamm SD, Taylor DO, *et al.* Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;**2**:1369–77.
- 2 Gustavsson S, Granåsen G, Grönlund C, Wiklund U, Mörner S, Henein M, *et al.* Can echocardiography and ECG discriminate hereditary transthyretin V30M amyloidosis from hypertrophic cardiomyopathy? *Amyloid* 2015;**22**:163–70.
- 3 Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, Boldrini M, Raimondi A, Musca F, *et al.* Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2013;**18**:271–80.
- 4 Di Bella G, Minutoli F, Piaggi P, Casale M, Mazzeo A, Zito C, *et al.* Usefulness of Combining Electrocardiographic and Echocardiographic Findings and Brain Natriuretic Peptide in Early Detection of Cardiac Amyloidosis in Subjects With Transthyretin Gene Mutation. *Am J Cardiol* 2015;**116**:1122–7.
- 5 Cyrille NB, Goldsmith J, Alvarez J, Maurer MS. Prevalence and prognostic significance of low QRS voltage among the three main types of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2014;**114**:1089–93.
- 6 Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, *et al.* Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;**38**:470–8.
- 7 Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, *et al.* Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:410–5.
- 8 Moore PT, Burrage MK, Mackenzie E, Law WP, Korczyk D, Mollee P. The Utility of Tc-DPD Scintigraphy in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis: An Australian Experience. *Heart Lung Circ* 2017;**26**:1183–90.
- 9 Cheng Z, Kang L, Tian Z, Chen W, Guo W, Xu J, *et al.* Utility of combined indexes of electrocardiography and echocardiography in the diagnosis of biopsy proven primary cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011;**16**:25–9.
- 10 Piper C, Butz T, Farr M, Faber L, Oldenburg O, Horstkotte D. How to diagnose cardiac amyloidosis early: impact of ECG, tissue Doppler echocardiography, and myocardial biopsy. *Amyloid* 2010;**17**:1–9.
- 11 Pagourelis ED, Mirea O, Duchenne J, Van Cleemput J, Delforge M, Bogaert J, *et al.* Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging* 2017;**10**:e005588.
- 12 Di Bella G, Minutoli F, Piaggi P, Casale M, Mazzeo A, Zito C, *et al.* Usefulness of Combining Electrocardiographic and Echocardiographic Findings and Brain Natriuretic Peptide in Early Detection of Cardiac Amyloidosis in Subjects With Transthyretin Gene Mutation. *Am J Cardiol* 2015;**116**:1122–7.
- 13 Gustavsson S, Granåsen G, Grönlund C, Wiklund U, Mörner S, Henein M, *et al.* Can echocardiography and ECG discriminate hereditary transthyretin V30M amyloidosis from hypertrophic cardiomyopathy? *Amyloid* 2015;**22**:163–70.
- 14 Cheng Z, Kang L, Tian Z, Chen W, Guo W, Xu J, *et al.* Utility of combined indexes of electrocardiography and echocardiography in the diagnosis of biopsy proven primary cardiac amyloidosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011;**16**:25–9.
- 15 Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, *et al.* Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;**43**:410–5.
- 16 Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC Jr, Boinay P, Rubinow A, *et al.* Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1987;**59**:418–22.
- 17 Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, *et al.* Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012;**98**:1442–8.
- 18 Austin BA, Tang WHW, Rodriguez ER, Tan C, Flamm SD, Taylor DO, *et al.* Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;**2**:1369–77.
- 19 Ridouani F, Damy T, Tacher V, Derbel H, Legou F, Sifaoui I, *et al.* Myocardial native T2 measurement to differentiate light-chain and transthyretin cardiac amyloidosis and assess prognosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018;**20**:58.
- 20 Pozo E, Kanwar A, Deochand R, Castellano JM, Naib T, Pazos-López P, *et al.* Cardiac magnetic resonance evaluation of left ventricular remodelling distribution in cardiac amyloidosis. *Heart* 2014;**100**:1688–95.
- 21 Minutoli F, Di Bella G, Mazzeo A, Donato R, Russo M, Scribano E, *et al.* Comparison between (99m)Tc-diphosphonate imaging and MRI with late gadolinium enhancement in evaluating cardiac involvement in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2013;**200**:W256–65.
- 22 Fontana M, Banyersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, *et al.* Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;**15**:7–65.
- 23 Arenja N, Fritz T, Andre F, Riffel JH, Aus dem Siepen F, Ochs M, *et al.* Myocardial contraction fraction derived from cardiovascular magnetic resonance cine images-reference values and performance in patients with heart failure and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;**18**:1414–22.
- 24 Barison A, Aquaro GD, Pugliese NR, Cappelli F, Chiappino S, Vergaro G, *et al.* Measurement of myocardial amyloid deposition in systemic amyloidosis: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *J Intern Med* 2015;**277**:605–14.
- 25 Di Bella G, Minutoli F, Piaggi P, Casale M, Mazzeo A, Zito C, *et al.* Usefulness of Combining Electrocardiographic and Echocardiographic Findings and Brain Natriuretic Peptide in Early Detection of Cardiac Amyloidosis in Subjects With Transthyretin Gene Mutation. *Am J Cardiol* 2015;**116**:1122–7.
- 26 Moore PT, Burrage MK, Mackenzie E, Law WP, Korczyk D, Mollee P. The Utility of Tc-DPD Scintigraphy in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis: An Australian Experience. *Heart Lung Circ* 2017;**26**:1183–90.
- 27 Castano A, Haq M, Narotsky DL, Goldsmith J, Weinberg RL, Morgenstern R, *et al.* Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:880–9.
- 28 Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, *et al.* Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016;**133**:2404–12.
- 29 de Haro-del Moral FJ, Sánchez-Lajusticia A, Gómez-Bueno M, García-Pavía P, Salas-Antón C, Segovia-Cubero J. Role of cardiac scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-DPD in the differentiation of cardiac amyloidosis subtype. *Rev Esp Cardiol* 2012;**65**:440–6.
- 30 Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Longhi S, Pettinato C, Leone O, *et al.* Usefulness and limitations of 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in the aetiological diagnosis of amyloidotic cardiomyopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;**38**:470–8.
- 31 Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, *et al.* Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 2005;**46**:1076–84.
- 32 Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer MS. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:195–201.
- 33 Hutt DF, Quigley A-M, Page J, Hall ML, Burniston M, Gopaul D, *et al.* Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;**15**:1289–98.
- 34 Minutoli F, Di Bella G, Mazzeo A, Donato R, Russo M, Scribano E, *et al.* Comparison between (99m)Tc-diphosphonate imaging and MRI with late gadolinium enhancement in evaluating cardiac involvement in patients with transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2013;**200**:W256–65.
- 35 Falk RH, Lee VW, Rubinow A, Hood WB Jr, Cohen AS. Sensitivity of technetium-99m-pyrophosphate scintigraphy in diagnosing cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 1983;**51**:826–30.