



Presentación de casos

# Multimodalidad de imagen en Amiloidosis Cardíaca. Actualización del tema a propósito de un caso

## Imaging multimodality in Cardiac amyloidosis: Case report and review

Kenia M. Padrón García<sup>1</sup>, Amalia T. Peix González<sup>1</sup>, Aylen Pérez Barreda<sup>1</sup>, Sheila Hechavarría Pouymiró<sup>1</sup>, Lázaro Omar Cabrera Rodríguez<sup>1</sup>, Alejandro González Veliz<sup>1</sup>, Juan Manuel Gómez Lauchy<sup>2</sup>

1. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV). La Habana

2. Hospital Celestino Hernández. Villa Clara

### Resumen

La Amiloidosis es una enfermedad sistémica caracterizada por el depósito de sustancia amiloidea en los tejidos, lo que afecta su estructura y función. Se han descrito diferentes variedades pero solo dos pueden afectar el corazón: la de cadenas ligeras y la amiloidosis por depósito de proteína de transtiretina. Ambas tienen diagnóstico, evolución, tratamiento y pronóstico diferentes. El "gold standard" para el diagnóstico positivo de Amiloidosis Cardíaca ha sido la biopsia endomiocárdica con la técnica de rojo Congo, mientras que el diagnóstico diferencial de ambos tipos requiere de algoritmos diagnósticos complejos. Recientemente, la utilidad de la imagen multimodal ha sido validada en la evaluación de la amiloidosis cardíaca, en diferentes consensos de expertos. En el 2019 se implementó el estudio de la Amiloidosis Cardíaca mediante la imagen multimodal por nuestro grupo de trabajo. En este artículo revisamos el papel actual de la imagen cardíaca en el estudio de esta patología, a propósito del primer caso estudiado en nuestro centro con enfoque multimodal.

**Palabras clave:** Amiloidosis Cardíaca, imagen cardíaca multimodal, gammagrafía nuclear, resonancia magnética cardíaca, ecocardiografía

### Abstract

Amyloidosis is a systemic disease caused by amyloid proteins deposit in the tissues, producing functional and morphological disturbances. Many clinical types have been described, but only in two of them, cardiac damage has been found: light chain or transthyretin proteins deposits. They have different diagnosis, evolution, treatment and prognosis.

The Red Congo endocardial biopsy is considered the gold standard for the positive diagnosis, while the type's identification needs complex algorithms. Recently, the multimodality imaging approach in cardiac amyloidosis evaluation has been validated by experts' consensus.

In 2019 the multimodality imaging was introduced by our staff for cardiac amyloidosis assessment. We report the first case studied in our center and we review the current use of cardiac imaging in that entity.

**Key Words:** Cardiac amyloidosis, multimodality imaging, echocardiography, cardiac magnetic resonance, nuclear scintigraphy

altamente sugestivo de infiltración amiloidea (“patrón en rosquilla”) (**Figura 2B**).

## PRESENTACIÓN DEL CASO

### Antecedentes patológicos personales y síntomas:

Paciente de 64 años de edad, masculino, de la raza blanca, con antecedentes personales de hipertensión arterial, que presentaba disnea a mínimos esfuerzos y ortopnea de varios meses de evolución. Fue remitido a nuestro centro con sospecha de Amiloidosis Cardíaca (AC) basado en los hallazgos ecocardiográficos; se realizaron previamente tres biopsias periumbilicales negativas.

**Examen físico positivo:** Murmullo vesicular disminuido en base pulmonar izquierda, crepitantes bi-basales. Ruidos cardíacos rítmicos, no soplos. Tensión arterial y frecuencia cardíaca normales. Edema maleolar.

### Complementarios:

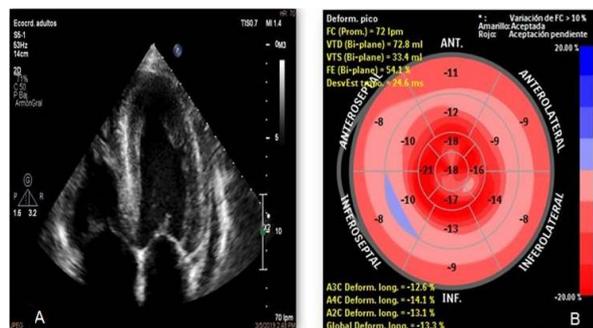
**Hemoquímica:** normal.

**Electrocardiograma:** Llamó la atención la presencia de microvoltaje generalizado, que contrastó con el aumento del grosor del miocardio reportado luego en el ecocardiograma. (**Figura 1**).



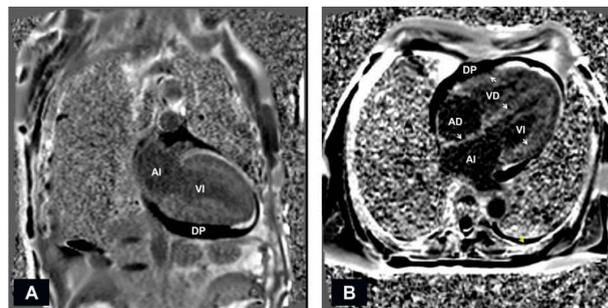
**Figura 1:** Electrocardiograma de 12 derivaciones donde se observa microvoltaje generalizado, que contrasta con el aumento del grosor del miocardio visto en el ecocardiograma.

**Ecocardiograma (ECO) convencional:** aumento del grosor de las paredes del ventrículo izquierdo (VI) con aspecto granular (**Figura 2A**), función sistólica conservada, disfunción diastólica tipo II, presión capilar pulmonar elevada y disminución de la deformación miocárdica longitudinal global (GLS, siglas en inglés), evaluada por *speckle tracking* (GLS -13.3%). La deformación por segmentos mostró afectación de los segmentos basales y medios (-8%, -9%), con conservación de la deformación de los segmentos apicales (-16%, -21%) (*apical sparing*), patrón



**Figura 2.** Ecocardiograma bidimensional 4 cámaras (**A**) donde se aprecia aumento del grosor parietal y aspecto granular del miocardio. La imagen de *speckle tracking* (**B**) muestra disminución de la deformación miocárdica longitudinal global (GLS, siglas en inglés) -13.3%, observándose conservación de la deformación en el ápex (color rojo, valor -21% /-16%) y disminución hacia la base (color rosa, valor -8/ -9) “patrón de rosquilla”, altamente sugestivo de Amiloidosis Cardíaca (“*apical sparing*”).

**Resonancia magnética cardíaca (RMC):** mostró como datos de interés, en las imágenes HASTE para valoración morfológica, un aumento de grosor de las paredes ventriculares, derrame pericárdico de moderada cuantía (18.8 mm) hacia la zona posterior del corazón y ligero derrame pleural izquierdo. En las secuencias con inversión de la recuperación posterior a la administración del medio de contraste [realce tardío (RT)], se observó hiperintensidad intramiocárdica en parches, granular a nivel de ambos ventrículos y fundamentalmente en los músculos papilares (el ápex estaba menos comprometido); así como a nivel de las aurículas y del tabique interauricular, que se encontraba engrosado (**Figura 3**). Se concluyó como miocardiopatía infiltrativa, con elementos de alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de AC.



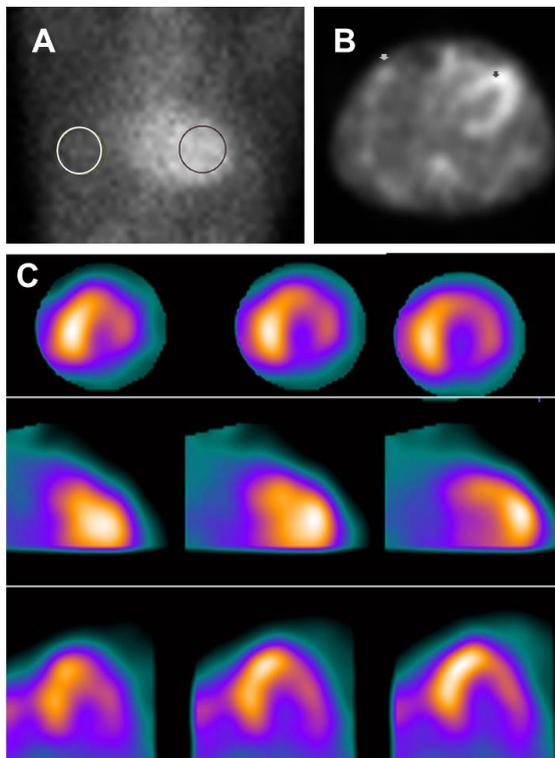
**Figura 3:** En las secuencias con inversión de la recuperación posterior a la administración del medio de contraste, en vistas dos (**A**) y cuatro cámaras (**B**), se observa realce tardío

intramiocárdico, en parches, granular, a nivel de los ventrículos, las aurículas y en el tabique interauricular que se encuentra engrosado (color gris, el miocardio normal debe ser negro en las secuencias de realce); existe menor compromiso apical. Leyenda: AD: aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo, DP: derrame pericárdico posterior y lateral al VD; derrame pleural izquierdo (flecha amarilla); flechas blancas: miocardio infiltrado.

**Gammagrafía nuclear (GN)** con Tecnecio<sup>99m</sup> – pirofosfato (Tc-PYR, siglas en inglés): la imagen planar a la hora de la inyección del radiofármaco, mostró una relación corazón (C) / pulmón contralateral (P) de 1.60 (**Figura 4A**) y en las imágenes tomográficas [single photon emission computed tomography (SPECT), siglas en inglés] a las tres horas de la inyección se observó un patrón visual grado 3 comparando la captación del corazón con las costillas (**Figura 4B**). Ambos criterios constituyen el patrón diagnóstico de AC, variedad por proteínas de transtiretina (TTR: transthyretin proteins, siglas en inglés), mediante esta técnica.

El estudio mediante la imagen multimodal resultó concluyente con el diagnóstico de AC según la ECO, la RMC y la GN, siendo clasificada como variedad TTR mediante esta última.

**Tratamiento y evolución:** Se instauró tratamiento para la insuficiencia cardíaca con furosemida 40 mg cada 8 horas, Enalapril 10 mg cada 12 horas y Carvedilol 6.25 mg cada 12 horas logrando mejoría clínica. El paciente fallece seis meses más tarde. La biopsia *postmortem* confirmó el diagnóstico de AC.



**Figura 4:** Gammagrafía nuclear altamente sugestiva de Amiloidosis Cardíaca variedad TTR. Imagen planar (A) que muestra un índice corazón (círculo negro)/pulmón contralateral (círculo blanco) =1,60. Imagen SPECT (B) que muestra captación miocárdica (flecha negra) grado 3 del compuesto Tecnecio- pirofosfato comparado con las costillas (flecha blanca). La imagen tomográfica a color (C) muestra afectación miocárdica difusa (el corazón de un caso negativo de AC-TTR tendría mínima o nula captación).

## DISCUSIÓN

### Aspectos generales

La Amiloidosis (A) constituye un grupo de enfermedades en las cuales hay una acumulación de proteínas llamadas amiloides en los tejidos corporales. Con el tiempo, estas proteínas reemplazan el tejido normal, llevando a insuficiencia del órgano dañado. Existen formas sistémicas o localizadas en un órgano específico (menos frecuentes) <sup>1,2</sup>.

Debido a la variedad de formas clínicas, existen múltiples clasificaciones <sup>3</sup>, pero solo existe afectación cardíaca principalmente en dos de ellas: en la amiloidosis de cadenas ligeras, (light chain (AL), siglas en inglés) y la TTR <sup>4</sup>. La variedad AL es la más común y se nombra de esta manera debido al depósito de sustancia amiloide de cadenas ligeras, proteína responsable de esta condición. No se conoce su causa, pero ocurre debido a la producción anormal de anticuerpos en

la medula ósea y se asocia frecuentemente a mieloma múltiple <sup>1-3</sup>. De la variedad TTR existen dos tipos: una menos frecuente debida a mutaciones genéticas (genetic mutation (TTRm), siglas en inglés) frecuente en afroamericanos, y otra no relacionada a mutaciones conocida como silvestre [wild-type (TTRwt), siglas en inglés], más frecuente en hombres de la tercera edad (también conocida como variedad senil). Hasta la fecha, la diferenciación de estas dos últimas se realiza mediante exámenes genéticos solamente <sup>4</sup>.

## Epidemiología

La A tiene una incidencia anual de 6 a 10 casos por millón de habitantes. La presentación cardíaca aislada es poco frecuente <sup>5-6</sup>. Estudios epidemiológicos en Estados Unidos reportan que aproximadamente un 25% de los mayores de 80 años tienen AC en autopsias (variedad senil), mientras que un 10% de los afroamericanos con insuficiencia cardíaca presentan una mutación del gen Val122Ile de AC-TTRm <sup>6</sup>. Se ha encontrado AC en 16% de los pacientes tratados mediante reemplazo valvular aórtico percutáneo por estenosis aórtica severa, 13% de pacientes con IC con función sistólica preservada, 5% con miocardiopatía hipertrófica y 7-8% de afectados por síndrome del túnel carpiano <sup>6</sup>. En 15-20% de los pacientes con mieloma múltiple existe AC de cadenas ligeras. La relación mujeres/hombres es 1/6, rara vez se encuentra en personas menores de 40 años <sup>1,2</sup>.

## Formas de presentación de la AC

La AC conocida también como "síndrome del corazón rígido" ocurre cuando el depósito de sustancia amiloidea toma el lugar del músculo cardíaco normal. Esta afección es la forma más típica de [miocardiopatía restrictiva](#), puede cursar con insuficiencia cardíaca congestiva y angina secundaria a la infiltración microvascular fundamentalmente. Además, puede ocurrir ictus recurrente y muerte como consecuencia de disfunción autonómica y arritmias cardíacas graves <sup>7-8,9</sup>. El tratamiento específico de las variedades mejora el pronóstico y logra aminorar su progresión, por lo que determinar la variedad reviste gran importancia <sup>10</sup>.

## Diagnóstico

### Biopsia endomiocárdica (BE):

La BE con la técnica de Congo Rojo posee una sensibilidad y especificidad de 100% para la detección del depósito de amiloide y todavía es considerada el "gold standard" en los casos con estudios no invasivos equívocos <sup>6,11</sup>. Sin embargo, resulta impracticable de rutina como test diagnóstico de AC

debido a sus inherentes riesgos, la dificultad diagnóstica, el depósito en parches de la sustancia amiloidea y la necesidad de experiencia en el análisis patológico, por lo que está limitada a pocos centros académicos. Otras limitaciones incluyen: la imposibilidad de cuantificar la extensión de la infiltración amiloidea, la variante de AC, el pronóstico, o la respuesta al tratamiento <sup>6,11</sup>.

En el caso que presentamos se practicó biopsia periumbilical que se utiliza para el diagnóstico positivo de amiloidosis sistémica, lo que explica el resultado negativo de la misma pues se trataba de una amiloidosis órgano específica, en este caso el corazón fue el órgano afectado. La BE no se realizaba en el centro desde donde fue remitido el paciente. Recientes consensos de expertos internacionales avalan la utilidad de las técnicas de imagen cardíaca en el diagnóstico positivo, así como de la variedad de AC. En la actualidad la BE estaría indicada cuando los estudios no invasivos sean equívocos <sup>6,11</sup>. En este caso, las tres modalidades de imagen fueron concordantes con el diagnóstico de AC por lo que la BE fue diferida.

### Técnicas de imagen

Las limitaciones inherentes a la BE han condicionado que las técnicas de imagen como el ECO con *strain* longitudinal, la RMC y los estudios radioisotópicos con radiotrazadores con afinidad por el calcio, emerjan como las principales herramientas para el diagnóstico, evaluación y estratificación pronóstica de la AC <sup>6,11-18</sup>. El ECO y la RMC se consideran útiles para el diagnóstico positivo de AC, sin embargo, no están validadas en el diagnóstico diferencial entre los diferentes tipos <sup>6,11</sup>. En el 2016 se publicó el primer consenso de expertos de la Sociedad Americana de Cardiología Nuclear para el diagnóstico de la variedad TTR mediante la gammagrafía con Tecnecio 99m-Pirofosfato (Tc-PIR) <sup>12</sup>, mientras en Europa utilizan Tc99m-DPD [3,3-diphosphonate-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD), siglas en inglés] <sup>4,6,11</sup>. En septiembre de 2019, los expertos de las sociedades europea <sup>6</sup> y americana <sup>11</sup> recomendaron el diagnóstico no invasivo de AC mediante la multimodalidad de imagen, así como la utilidad de la GN para identificar la variedad TTR.

Múltiples algoritmos diagnósticos basados en el empleo de diferentes modalidades de imagen se han propuesto en los dos últimos años. El estudio del paciente con sospecha de AC debe incluir siempre un estudio de proteínas monoclonales para descartar la variedad de cadenas ligeras, mientras que la biopsia debe ser considerada sólo cuando los estudios de imagen no sean concluyentes <sup>6,11,18</sup>. El **Gráfico 1** muestra uno de los algoritmos diagnósticos propuestos para el estudio de la AC en la actualidad <sup>18</sup>, utilizado para el estudio de nuestro paciente.

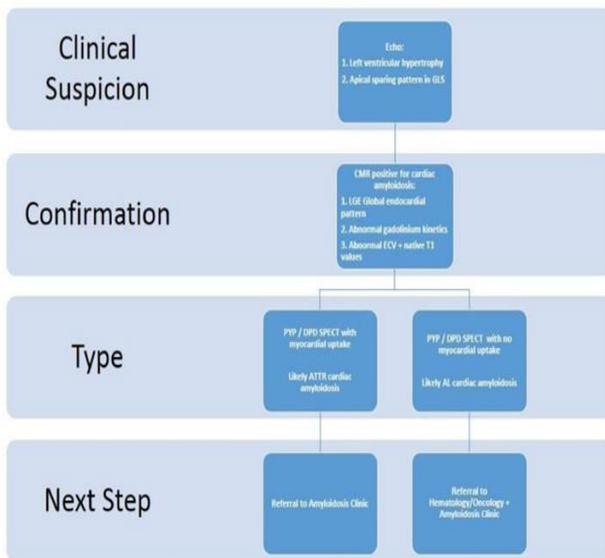


Gráfico 1. Algoritmos diagnósticos propuestos para el estudio de la AC<sup>18</sup>

### Ecocardiografía

Los hallazgos ecocardiográficos típicos de depósito de material amiloideo incluyen signos de restricción miocárdica en presencia de hipertrofia ventricular no explicada por otra causa, la fracción de eyección del VI (FEVI) puede ser normal o ligeramente disminuida. Otros hallazgos habituales son derrame pericárdico, remodelado biauricular, engrosamiento del septum interauricular; así como el aspecto granular o *sparkling* del miocardio <sup>6,11,18,19</sup>.

El uso del doppler tisular y la deformación miocárdica (*strain*) pueden ser de especial interés en esta enfermedad. Mediante el primero se encuentra reducción en las velocidades diastólicas en fases tempranas y tardías de la enfermedad, y permite su identificación incluso cuando prácticamente no hay hipertrofia ventricular. El segundo, permite documentar precozmente la afección cardíaca al detectar un deterioro en la función contráctil longitudinal global, y sus hallazgos se han relacionado con el desarrollo posterior de insuficiencia cardíaca. En la evaluación con *speckle tracking* existe mejor conservación del pico de la deformación sistólica en el ápex que en la base, lo que es denominado “patrón de rosquilla” (*apical sparing*) o “*cherry on top*”, típico de esta entidad <sup>6,11,17-20</sup>. Sin embargo, estos signos han sido considerados marcadores indirectos de AC y deben ser diferenciados de otros tipos de miocardiopatías (infiltrativas, hipertróficas, hipertensivas), por lo que no conduce directamente al diagnóstico definitivo <sup>6,11,18</sup>.

La ECO convencional está indicada apropiadamente (clase I) en todo paciente con insuficiencia cardíaca en estudio y sospecha de miocardiopatía infiltrativa, mientras que el

estudio con *strain rate* podría estar indicado en todo paciente con sospecha de miocardiopatía infiltrativa <sup>21-22</sup> al existir patrones sugerentes de diferentes entidades como el patrón en rosquilla descrito para la AC<sup>18,20</sup>, que se diferencia de la alteración del *strain* en pared anterior basal e ínfero-septal, con afectación del VD en toda su extensión y orienta hacia el diagnóstico de Sarcoidosis <sup>23-24</sup>.

### Resonancia Magnética Cardíaca:

Los hallazgos morfológicos y funcionales del ECO pueden ser revelados por la RMC con una imagen de mayor calidad. Similar al ECO, no son imágenes directas de las fibras amiloideas, de modo que los hallazgos son indirectos <sup>6,11</sup>. Existen varios patrones de RT con gadolinio indicativos de esta enfermedad, pero es el realce subendocárdico global en anillo el que se presenta con más frecuencia y el que se ha asociado con AC. Un patrón de RT extenso y transmural orienta más hacia la AC-TTR <sup>6,11,18, 25</sup>.

El análisis con mapeo en T1 nativo con valores superiores a 1040 ms es altamente sugestivo de AC y permite diferenciarla de la hipertrofia secundaria a estenosis aórtica, mientras que valores muy disminuidos orientan hacia la infiltración grasa del Fabry o por hierro de la Talasemia, lo que permite el diagnóstico diferencial con alta sensibilidad y especificidad <sup>18,26</sup>. La AC expande el espacio entre las células miocárdicas [extracelular volumen, siglas en inglés (ECV)] y esto puede ser medido mediante RMC. Un valor de ECV mayor de 0.40 es altamente sugestivo de AC. Este criterio posee una sensibilidad de 94% y especificidad de 80% en el diagnóstico mediante RMC. Tanto el RT como el incremento del ECV pueden verse precozmente en la enfermedad, incluso antes que aparezca el engrosamiento de la pared y se han relacionado con la evolución <sup>6,11</sup>.

La RMC está apropiadamente indicada (clase I) <sup>21,22,27</sup> en todos los pacientes con sospecha ecocardiográfica de miocardiopatía infiltrativa al tener esta técnica la posibilidad de realizar caracterización tisular y mostrar patrones específicos para cada entidad.

### Imagen con radioisótopos:

La GN <sup>4,15,28-29</sup> y la tomografía por emisión de positrones (PET, siglas en inglés) <sup>30-32</sup> han sido validadas comparadas con la BE en múltiples estudios. La mayor utilidad de la GN es para diferenciar la variedad AC-TTR, mientras que en estudios con PET, con la comercialización de nuevos marcadores específicos de los depósitos de sustancia amiloide como el 18F-florbetapir, se pueden obtener imágenes de las cadenas ligeras de amiloide en el miocardio<sup>32</sup>. Comparado con la BE, en la que se toma una pequeña muestra de 1-2 mm, el estudio con radioisótopos tiene la ventaja adicional que puede revelar AC en todo el corazón o una región, así como en los diferentes órganos (riñón, pulmón, corazón, hígado) <sup>6,11,18</sup>. La metodología para el estudio de AC-

TTR con Tc99m-PIR es relativamente sencilla y tiene una sensibilidad del 97% y especificidad del 100%, con excelente calidad de imagen <sup>6,11,18</sup>.

El diagnóstico positivo de AC-TTR se basa en la relación C/P  $\geq 1.50$  a la hora después de la inyección de 10-20 mCi de Tc-PIR, en imagen planar, así como, la confirmación mediante imagen SPECT a las tres horas, de un grado 2 ó 3 comparando la captación cardíaca del radiofármaco versus la captación por las costillas <sup>6,11,12</sup>. Hasta la fecha, solo los estudios de imagen nuclear pueden estudiar directamente la presencia de fibras amiloides en el corazón y distinguir los diferentes tipos de AC con alta sensibilidad y especificidad <sup>6,11,18</sup>. Actualmente la GN con Tc-PIR está indicada apropiadamente (clase I) para el diagnóstico diferencial de AC-TTR versus AC-AL <sup>6,11,21-22</sup>.

### Evolución y tratamiento

En el pasado, la AC se consideraba una enfermedad imposible de tratar que conducía en poco tiempo a la muerte. Afortunadamente este escenario está cambiando con el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas. En la actualidad, muchas personas pueden sobrevivir y tener una buena calidad de vida por muchos años tras el diagnóstico <sup>1,2</sup>. Se ha descrito que las variedades sistémicas presentan un peor pronóstico sobre la AC, así como la variedad AL. La AC-AL se caracteriza por tener un curso progresivo con un desenlace fatal a los seis meses en pacientes no tratados. Desde el punto de vista de la imagen, la afectación cardíaca difusa sobre la focal, la extensión de las zonas del RT, así como las que cursan con FEVI baja, bajo volumen de eyección sistólico, patrón restrictivo diastólico, la presencia de derrame pericárdico, el *strain* longitudinal menor de 15% y la presencia de una captación cardíaca del radiofármaco grado 2 en la GN suelen tener peor evolución <sup>6,11,18</sup>.

Las drogas habitualmente utilizadas en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca suelen ser inefectivas y mal toleradas debido a los trastornos autonómicos asociados con la AC, puede ocurrir hipotensión por diuréticos y vasodilatadores (IECA), mientras que los trastornos de la conducción ocasionados por la infiltración amiloidea pueden ser exacerbados por el uso de los  $\beta$ -bloqueadores. Si bien estas drogas han mejorado la evolución de otras etiologías, ninguna de ha logrado mejorar la supervivencia en la AC. El uso de dispositivos como marcapasos, desfibriladores implantados, así como el trasplante de corazón o corazón-hígado en las variedades hereditarias, son opciones para pacientes de evolución tórpida con similares indicaciones a las de otras etiologías, pero la respuesta descrita ha sido menor que en otras entidades y en el corazón trasplantado puede recurrir la enfermedad <sup>33</sup>.

El tratamiento de la AC-AL con anticuerpos contra células

plasmáticas (Daratumumab) y quimioterapia (Melfalan y Prednisona) ha incrementado la supervivencia entre 5 y 10 años <sup>6</sup>. Se han visto excelentes resultados con el trasplante de células madres autólogas antes que ocurra insuficiencia cardíaca. Otros fármacos han mostrado efectividad combinados con la terapia estándar; actualmente están siendo testados en ensayos clínicos en curso [regímenes basados en Bortezomib, nuevos anticuerpos monoclonales (CAEL-101, anti-SAP), inmunomoduladores (Lenalidomida, Talidomida, Pomalidomida), la doxiciclina por sus efectos anti-metaloproteinasas <sup>33</sup>].

Hasta hace poco no existía terapia específica para la AC-TTR. Recientemente varias drogas han sido aprobadas por la FDA tras concluir exitosamente fase III. El Tafamidis es una droga estabilizadora de TTR que previene la acumulación de fibras amiloideas. Los estudios reportan una reducción de la mortalidad de cualquier causa, la tasa de hospitalizaciones, así como mejoría de la clase funcional evaluada mediante el test de caminata de los seis minutos con similares efectos colaterales frente a placebo ( $p < .001$ ) <sup>34-35</sup>. El Patisiran tiene la capacidad de inhibir la expresión del gen de TTR asociado a polineuropatía, produciendo una mejoría significativa de la polineuropatía y la calidad de vida <sup>36</sup>, así como una dramática disminución de los niveles séricos de proteínas de TTR, los valores de NT-proBNP en 55% y mejoró el engrosamiento y el *strain* longitudinal evaluados por ecocardiografía <sup>37</sup>. El Inoserten disminuye la síntesis hepática de TTR. El estudio NEURO TTR mostró beneficios en la ATTR-hereditaria asociada a polineuropatía <sup>38</sup>.

### Conclusiones

El diagnóstico de AC mediante las técnicas de imagen ha revolucionado el estudio de esta entidad. La ECO, la RMN y la GN con Tc-PIR poseen alta sensibilidad y especificidad diagnóstica, pudiendo identificar con certeza la variedad TTR, con implicaciones diagnósticas y terapéuticas. La indicación de BE en la actualidad debe ser considerada cuando los estudios no invasivos resulten no concluyentes. El paciente que presentamos se benefició del protocolo de estudio mediante imagen multimodal, sin necesidad de BE. El diagnóstico por imagen fue corroborado *postmortem*.

### Referencias bibliográficas

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Gertz MA. Amyloidosis. En: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman-Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016: Cap 188.
2. Seldin DC, Berk JL. Amiloidosis. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna.

- 19<sup>a</sup> ed. México, PA: McGraw-Hill; 2016:719-23.
3. Fusté Pedroso W, Emperador CR, González Gorrín M, Milán Castillo R, Luperón Loforte D, Castro Arca A, et al. Amiloidosis cardíaca. A propósito de un caso. *CorSalud* 2017;9(1):32-39.
  4. 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.
  5. Chao C, Pérez MD, Villegas A, Martínez J. Amiloidosis como causa de insuficiencia cardíaca. *Rev Cub* 2018; 57(2).
  6. Maurer MS, Bokhari S, Damy Thiabaud, Dorbala S, Drachman B, et al. Expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail* 2019; 12: e006075. doi: 10.1161/cirheartfailure.119.006075. Acceso sept 2019.
  7. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med* 2017 Dec;84(12):12-26.
  8. Falk RH and Hershberger RE. The dilated, restrictive, and infiltrative cardiomyopathies. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019: cap 77.
  9. McKenna WJ, Elliott P. Diseases of the myocardium and endocardium. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2016: cap 60.
  10. Castaño A, Drachman BM, Judge D, Maurer MS. Natural history and therapy of TTR-cardiac amyloidosis: emerging disease-modifying therapies from organ transplantation to stabilizer and silencer drugs. *Heart Fail Rev* 2015; 20:163-78.
  11. Dorbala S, Ando Y, Bokahari S, Dispenzieri A, Falk R, Ferrari V, Fontana M. Consensus recommendations for multimodality imagines in cardiac amyloidosis. *J Card Fail* 2019; Part 1-2. doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.08001. Acceso sept 2019.
  12. Dorbala S, Bokhari S, Miller E, Bullock-Palmer R, Soman P, Thompson R. Cardiac Amyloidosis ASNC practice points. *J Nucl Cardiol* 2016; 24: 234-45.
  13. Siddiqi OK, Ruberg FL. Cardiac amyloidosis: An update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2018;28:10-21.
  14. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Non-biopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016;133(24):2404-12.
  15. Bokhari S, Morgenstern R, Weinberg R, Kinkhabwala M, Panagiotou D, Castano A, et al. Standardization of 99mTechnetium pyrophosphate imaging methodology to diagnose TTR cardiac amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 2018; 25:181-90.
  16. White JA and Fine NM. Recent advances in cardiovascular imaging relevant to the management of patients with suspected cardiac amyloidosis. *Curr Cardiol Rep* 2016;18:77.
  17. Nativiti-Nicolau J, Maurer MS. Amiloidosis cardiomiopatía: puesta al día en el diagnóstico y tratamiento de los tipos más comunes. *Curr Opin Cardiol* 2018;33:571-9. doi:10.1097/HCO.000000000000547. Acceso sept 2019.
  18. Agha AM, Parwani P, Guha A, Durand JB, Iliescu CA, Hassan S, et al. Role of cardiovascular imaging for the diagnosis and prognosis of cardiac amyloidosis. *Open Heart* 2018; 5: e000881. doi:10.1136/openhrt-2018-00088. Acceso sept 2020.
  19. González-López E, López-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. Progreso y esperanza. *Rev Esp Cardiol* 2017;70(11):991-1004.
  20. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P. 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; 98:1442e1448.
  21. Doherty JU, Kort S, Mehran R, Schoenhagen P, Soman P. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2019 appropriate use criteria for multimodality imaging in the assessment of cardiac structure and function in nonvalvular heart disease: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed

- Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73:488–516. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.038>. Acceso nov 2019.
22. Van der Meer P, Gaggin H, Dec W. ACC/AHA versus ESC Guidelines on Heart Failure JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2756 – 68. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.478>. Acceso nov 2019.
23. Chourabi C, Mahfoudhi H, Chenik S, Sayhi S, Dhahri R, Redissi A, et al. 2D Speckle tracking detects early left ventricular dysfunction in patients with cardiac sarcoidosis. *Int J Clin Rheumatol* 2020; 15: 188-92.
24. Di Gesaro G, Tortorici E, Bellavia D, Licata P, Chiarello G, Liotta R, et al. Cardiac sarcoidosis: matching speckle-tracking echocardiography to macroscopic ventricular pathology. *Int J Cardiol* 2016; 203: 753-6.
25. Dungu JN, Valencia O, Pinney JH, Gibbs SD, Rowczenio D, Gilbertson JA, et al. CMR-based differentiation of AL and ATTR cardiac amyloid-dosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 133-42.
26. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2014;7(2):157-65. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2013.10.008>. Acceso oct 2020.
27. Leiner T, Bogaert J, Friedrich M, Mohiaddin R, Muthurangu V, Myerson S, et al. SCMR Position Paper (2020) on clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020; 22:76. <https://doi.org/10.1186/s12968-020-00682-4>. Acceso dic 2020.
28. Bokhari S, Reehan S, Mathew MS. Radionuclide imaging in cardiac amyloidosis: Are nuclear bone tracers a foreseeable future? *Curr Cardiovasc Imaging Rep* 2015;8:1-7.
29. AlJaroudi WA, Desai MY, Tang WHW, Phelan D, Cerqueira MD, Jaber WA. Role of imaging in the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis: State of the art review and focus on emerging nuclear techniques. *J Nucl Cardiol* 2014;21:271-83.
30. López-Fernández T, Saura D, Rodríguez-Palomares JF, Aguadé-Bruix S, Pérez de Isla L, Barba-Cosials J. Selección de temas de actualidad en imagen cardíaca 2015. *Rev Esp Cardiol* 2016;69: 286-93.
31. Lee S, Lee ES, Choi H, Im H, Koh Y, Lee M, et al. 11 C-Pittsburgh B PET imaging in cardiac amyloidosis. *JACC: Cardiovasc Imaging* 2014;8:50-9.
32. Dorbala S, Vangala D, Semer J, Strader C, Bruyere JR, Di Carli MF, et al. Imaging cardiac amyloidosis: A pilot study using 18Fflorbetapir positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:1652-62.
33. Scarlatelli Macedo A, Velloso Schwartzmann P, Moreno de Gusmão B, Dantas Tavares de Melo M, Rizzi Coelho-Filho O. Advances in the treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options in Oncol* 2020; 21: 36. DOI 10.1007/s11864-020-00738-8. Acceso dic 2020.
34. Maurer M, Schwartz J, Gundapaneni B, Elliott P, Merlini G, Cruz M, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018;379:1007-16. DOI: 10.1056/NEJMoa1805689. Acceso oct 2020.
35. Bézard M, Kharoubi M, Galat A, Poullot E, Guendouz S, Fanen P, et al. Natural history and impact of treatment with tafamidis on major cardiovascular outcome free survival time in a cohort of patients with transthyretin amyloidosis. *Eur J Cadiology* 2020. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2028>. (Abstract). Acceso dic 2020.
36. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O' RiordanWD, Yang CC, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *New Engl J Med* 2018;379:11-21.
37. Solomon SD, Adams D, Kristen A, Grogan M, González- Duarte A, Maurer MS, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin mediated amyloidosis: analysis of the APOLLO study. *Circulation* 2019;139:431–43.
38. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, Polydefkis M, Dyck PJ, Wang AK, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379:22-31.

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Kenia M. Padrón  
García, Instituto de Cardiología, La Habana, Cuba. E-mail:  
[kenia.padron@infomed.sld.cu](mailto:kenia.padron@infomed.sld.cu)

**Los autores firmantes del manuscrito declaran no  
poseer Conflicto de intereses.**



Esta obra está bajo una [licencia de  
Creative Commons  
Reconocimiento-NoComercial 4.0  
Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).