



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

María del Carmen
Mallón Araujo

Tesis doctoral

IMAGEN MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE LA
AMILOIDOSIS CARDÍACA CON ^{99m}Tc -ÁCIDO 3,3-
DIFOSFONO-1,2-PROPANODICARBOXÍLICO (^{99m}Tc -
DPD)

Santiago de Compostela, 2024

Programa de doctorado en Investigación Clínica en Medicina



TESIS DE DOCTORADO

IMAGEN MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE LA AMILOIDOSIS CARDÍACA CON ^{99}mTc -ÁCIDO 3,3-DIFOSFONO-1,2- PROPANODICARBOXÍLICO (^{99}mTc -DPD)

Autor

María Del Carmen Mallón Araujo

Directores: Virginia Pubul Núñez y Álvaro Ruibal Morell

Tutora: Virginia Pubul Núñez

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA

SANTIAGO DE COMPOSTELA
2024



CONFLICTO DE INTERÉS

La doctoranda declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral.

*A la memoria de
José Antonio Pineda Araujo.*

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a

A la Dra. Virginia Pubul Núñez, Jefa del Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, tutora y co-directora de esta Tesis Doctoral, por su confianza, esfuerzo y dedicación; incentivando en todo momento mi interés por la investigación y guiando mis pasos en este largo recorrido. Gracias por creer en este proyecto desde el inicio.

Al Dr. Álvaro Ruibal Morell, Profesor Emérito ad Honorem y director de esta Tesis Doctoral, por la dedicación y el apoyo que ha brindado a este trabajo. Gracias por la confianza que ha depositado en mí desde que llegué al Servicio de Medicina Nuclear, incentivándome a dar este gran paso.

Al Dr. Manuel Pereiro Ferreiros, Profesor titular de la USC y director del Programa de Doctorado en Investigación Clínica en Medicina, quien con su apoyo me guió a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados deseados.

A los pacientes que participaron en los estudios que conforman esta Tesis Doctoral, por depositar su confianza en nuestra labor como personal sanitario. Sin ustedes, este proyecto no habría sido posible.

A los Servicios del CHUS que participan activamente en el proceso diagnóstico y terapéutico de los pacientes con amiloidosis cardíaca (Medicina Nuclear, Cardiología y Medicina Interna), por brindarme todos los recursos y herramientas que fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación.

Gracias de corazón a mis tutores durante la residencia, los doctores Miguel Garrido Pumar y Estephany Abou Jokh Casas, por su paciencia y dedicación, volviendo fácil lo difícil. Ha sido un gran privilegio poder contar con su guía y ayuda.

A los adjuntos del Servicio de Medicina Nuclear, por ser claves en mi evolución como profesional y persona, brindándome su apoyo, ánimo y colaboración en todo momento, sin poner nunca obstáculos o darme negativas, sino todo lo contrario.

Al personal de enfermería y técnicos del Servicio de Medicina Nuclear, por su participación activa en todo el proceso de adquisición de los estudios gammagráficos, realizados a los pacientes incluidos en los estudios que conforman esta Tesis Doctoral. Sin ustedes, no habría sido posible alcanzar estos resultados.

Gracias a esos amigos incondicionales que me han permitido robarles horas de compañía y que incluso en la distancia se han hecho presentes de una u otra forma. Nombrar a todos sería muy extenso y podría cometer algún olvido injusto; por ello, ¡gracias amigos, por estar ahí y creer en mí!

A mi familia, por apoyarme aun cuando mis ánimos decaían. Por supuesto, a mis padres, pilares fundamentales en mi vida, y a José, mi hermano; por confiar siempre en mí y apoyarme en todo momento a lo largo de mi carrera y sobre todo de mi vida. Gracias por impulsarme a querer ser mejor cada día. Sin ustedes este trabajo no habría sido posible.

Me gustaría hacer una mención especial a mi tío José Antonio Pineda Araujo, por enseñarme que la felicidad no es algo que se pospone para el

futuro, se encuentra en cada pequeño detalle que nos regala el presente. Aún tenía tanto que aprender de ti, pero te has ido antes de tiempo.

Por último, pero más importante, a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo este tiempo.

ÍNDICE

RESUMEN	13
RESUMO	17
SUMMARY	21
LISTA DE ABREVIATURAS.....	23
1. INTRODUCCIÓN	27
1.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA AMILOIDOSIS ...	27
1.2. CLASIFICACIÓN DE LA AMILOIDOSIS.....	28
1.2.1. Presencia o no de patología subyacente	28
1.2.1.1. Amiloidosis Primaria	28
1.2.1.2. Amiloidosis Secundaria	28
1.2.2. Patrón de distribución	29
1.2.2.1. Amiloidosis Sistémica	29
1.2.2.2. Amiloidosis Localizada.....	29
1.2.3. Tipo de proteína depositada	29
1.3. AMILOIDOSIS CARDÍACA.....	33
1.3.1. Clasificación de la amiloidosis cardíaca.....	34
1.3.1.1. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras de inmu- noglobulinas.....	35
1.3.1.1.1. Concepto y epidemiología	35
1.3.1.1.2. Fisiopatología	35
1.3.1.2. Amiloidosis cardíaca por transtirretina.....	36
1.3.1.2.1. Clasificación y epidemiología.....	37

1.3.1.2.2. Fisiopatología.....	39
1.3.2. Manifestaciones clínicas de la AC.....	40
1.3.3. Diagnóstico de la Amiloidosis Cardíaca	42
1.3.3.1. Criterios invasivos	44
1.3.3.2. Criterios no invasivos.....	45
1.3.4. Pronóstico	51
1.3.4.1. Pronóstico de AC-AL:	52
1.3.4.2. Pronóstico de AC-ATTR:	53
1.3.5. Tratamiento de la AC.....	55
1.3.5.1. Tratamiento y prevención de las complicaciones:	55
1.3.5.1.1. Insuficiencia cardíaca:.....	55
1.3.5.1.2. Fibrilación Auricular:.....	56
1.3.5.1.3. Trastornos de la conducción:.....	57
1.3.5.1.4. Trasplante cardíaco:.....	58
1.3.5.2. Tratamiento específico:	59
1.3.5.2.1. Amiloidosis por cadenas ligeras de inmunoglobulinas:	59
1.3.5.2.2. Amiloidosis por transtirretina:.....	61
2.JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	67
3.MATERIALES Y MÉTODOS	73
4. RESULTADOS.....	81
5. DISCUSIÓN	113
6. CONCLUSIONES	131
7. BIBLIOGRAFÍA	135
APÉNDICES.....	145
ÍNDICE DE TABLAS.....	153
ÍNDICE DE FIGURAS.....	157

RESUMEN

RESUMEN

La amiloidosis cardíaca (AC) es una miocardiopatía infiltrativa restrictiva, originada por el depósito de proteínas amiloides en el espacio extracelular miocárdico, siendo las más frecuentemente relacionadas con el corazón, la transtirretina (TTR) y las cadenas ligeras (CL). Era considerada una patología infradiagnosticada por la necesidad del uso de estudios invasivos (biopsia endomiocárdica) para su diagnóstico, sin embargo; hoy en día la gammagrafía con ^{99m}Tc ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (^{99m}Tc -DPD) permite diagnosticar con precisión la amiloidosis cardíaca por depósitos de ATTR (AC-ATTR) sin necesidad de realizar una biopsia. Para la valoración del área cardíaca en este tipo de prueba, se han propuesto diversos métodos (semicuantitativos y cuantitativos) que facilitan la obtención del diagnóstico de AC y su diferenciación en AC-ATTR y AC-CL. A pesar de las mejoras diagnósticas atribuidas a los métodos de interpretación existentes, persisten algunas limitaciones, como la falta de un punto de corte estandarizado en el método cuantitativo, las discordancias inter-observador en el semicuantitativo; que dejan un pequeño número de pacientes sin diagnóstico (estudios no concluyentes o equívocos), y la falta de estandarización de un protocolo de adquisición de imágenes. El objetivo de este estudio de investigación es evaluar la rentabilidad diagnóstica de los estudios de imagen molecular y anatómica en pacientes con sospecha de amiloidosis cardíaca y la aplicación de estos estudios en los diferentes subtipos de amiloidosis; así como correlacionarlos con las variables clínico-patológicas de interés.

RESUMO

RESUMO

A amiloidose cardíaca (AC) defínese como unha miocardiopatía infiltrativa restritiva, causada polo depósito de proteínas amiloides no espazo extracelular miocárdico, sendo as máis frecuentemente relacionadas co corazón, a transtirretina (TTR) e as cadeas lixeiras (CL). Era considerada unha patoloxía infradiagnosticada debido á necesidade de utilizar estudos invasivos (biopsia endomiocárdica) para o seu diagnóstico, non obstante; hoxe en día a gammagrafía con ácido 3,3-difosfono-1,2-propandicarboxílico ^{99m}Tc (^{99m}Tc -DPD) permite o diagnóstico preciso de amiloidose cardíaca debida a depósitos de TTR (AC-ATTR) sen necesidade de biopsia. Para a avaliación da área cardíaca neste tipo de probas propuxéronse diversos métodos (semicuantitativos e cuantitativos) que facilitan a obtención do diagnóstico de AC e a súa diferenciación en AC-TTR e AC-CL. A pesar das melloras diagnósticas atribuídas aos métodos de interpretación existentes; persisten algunhas limitacións, como a falta dun punto de corte estandarizado no método cuantitativo e as discordancias inter-observadores no semicuantitativo, deixando a un pequeno número de pacientes sen diagnóstico (estudos inconclusos ou equívocos). O obxectivo deste estudo de investigación é avaliar a rendibilidade diagnóstica dos estudos de imaxe molecular e anatómica en pacientes con sospeita de amiloidose cardíaca e a aplicación destes estudos nos diferentes subtipos de amiloidose; así como correlacionalos coas variables clinicopatolóxicas de interese.

SUMMARY

SUMMARY

Cardiac amyloidosis (CA) is defined as a restrictive infiltrative cardiomyopathy, caused by the deposition of amyloid proteins in the myocardial extracellular space, being the most frequently related to the heart, transthyretin (TTR), and light chain protein (LC). It was considered an underdiagnosed pathology, since invasive studies (endomyocardial biopsy) were needed for its diagnosis; however, nowadays, ^{99m}Tc 3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylic acid (^{99m}Tc -DPD) scintigraphy allows a precise diagnosis of cardiac amyloidosis due to TTR deposits (CA-ATTR) without the need for a biopsy. For the assessment of cardiac area in this type of test, semi-quantitative and quantitative methods have been proposed to facilitate the diagnosis of CA and its differentiation into CA-TTR and CA-CL. Despite diagnostic improvements attributed to existing interpretation methods; some limitations persist, such as the lack of a standardized cut-off point in the quantitative method and inter-observer disagreements in the semi-quantitative method, leaving a small number of patients undiagnosed (inconclusive or equivocal studies). This research study aims to evaluate the diagnostic yield of molecular and anatomical imaging studies in patients with suspected cardiac amyloidosis and their application in different subtypes of amyloidosis and their correlation with clinicopathological variables of interest.

LISTA DE ABREVIATURAS

- AC: Amiloidosis cardíaca.
- AC-AL: Amiloidosis cardíaca por cadenas ligera de inmunoglobulina.
- AC-ATTR: Amiloidosis cardíaca por transtirretina.
- AC-ATTRv: Amiloidosis cardíaca por transtirretina variante o mutada.
- AC-ATTRwt: Amiloidosis cardíaca por transtirretina salvaje o no mutada.
- AL: Amiloide cadenas ligeras de inmunoglobulina.
- ASNC: Sociedad Americana de Cardiología Nuclear
- ATTR: Amiloide transtirretina.
- ATTRv: Amiloide transtirretina variante o mutada.
- ATTRwt: Amiloide transtirretina salvaje o no mutada.
- BNP: péptido natriurético cerebral
- C/HC: Índice corazón/hemitórax contralateral
- CLL: Cadenas ligeras libres en sangre.
- CVE: Cardioversión eléctrica.
- CyBorD: Ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona.
- DAI: Desfibrilador automático implantable.
- ECL: Estenosis del canal lumbar.
- EIPO: Electroforesis e inmunofijación de proteínas en orina.
- EIPS: Electroforesis e inmunofijación de proteínas en sangre.
- ETE: Ecocardiograma transesofágico.
- FA: Fibrilación auricular.
- FE: Fracción de eyección.

- FGe: Filtrado glomerular estimado.
- FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
- GMSI: Gammapatía monoclonal de significado incierto.
- HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.
- IC: Insuficiencia cardíaca.
- IECASs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- ISA: Sociedad Internacional de Amiloidosis.
- ISHLT: Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar.
- LGE: Realce tardío con gadolinio
- MM: Mieloma múltiple
- MP: Marcapasos.
- ^{99m}Tc-DPD: ^{99m}Tc-ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico.
- NOACs: Anticoagulantes no antagonistas de la vitamina K orales.
- NT-proBNP: Fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral
- P.I: Post-inyección
- RMC: Resonancia magnética cardíaca.
- siARN: ARN pequeño de interferencia o silenciador.
- STC: síndrome del túnel carpiano.
- TACMH: Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas.
- TCO: Trasplante cardíaco ortotópico.
- TCR: Terapia de resincronización cardíaca.
- TTR: Transtirretina.
- TUDCA: Ácido tauroursodesoxicólico.
- VD: Ventrículo derecho.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA AMILOIDOSIS

La amiloidosis es una enfermedad poco frecuente, ocasionada por una alteración del metabolismo proteico, que genera depósitos extracelulares de un material amiloide en los tejidos de uno o más órganos y sistemas, alterando su arquitectura tisular y llevando finalmente a la disfunción del órgano afectado (1) (2). Tiene una incidencia aproximada de 3 a 5 personas por cada millón al año, siendo más frecuente en hombres con una edad promedio de presentación alrededor de los 65 años (3).

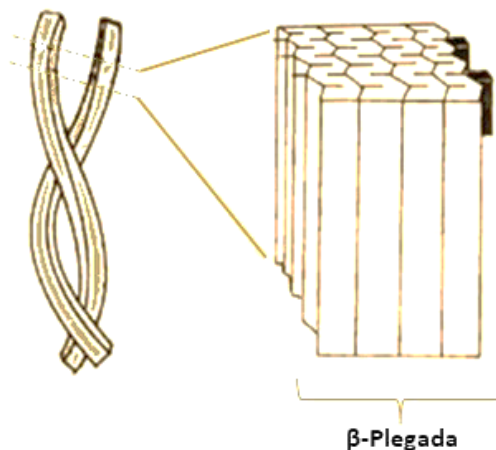


Figura 1. Configuración β plegada de dos filamentos de amiloide formando una fibrilla. Modificado de http://publicacionesmedicina.uc.cl/PatologiaGeneral/Patol_023.html.

El término amiloide define al conjunto de proteínas insolubles e inestables que se pliegan incorrectamente, adoptando una estructura de hoja beta dispuestas en forma antiparalela (**ver figura 1**); que describen la forma fibrilar anómala tan característica que poseen los depósitos de esta enfermedad (3) (2) (4).

1.2. CLASIFICACIÓN DE LA AMILOIDOSIS

A lo largo de los años, se han propuesto varias clasificaciones de la amiloidosis, tomando en cuenta diversos parámetros de interés, como:

1.2.1. Presencia o no de patología subyacente

1.2.1.1. Amiloidosis Primaria

Es aquella en la que no existe una enfermedad de base que cause esta afección, siendo el tipo de proteína amiloide implicada las cadenas ligeras de inmunoglobulinas (AL). Puede surgir independientemente de cualquier otra enfermedad o asociada a alguna discrasia de células plasmáticas (gammapatía monoclonal de significado incierto, mieloma múltiple o macroglobulinemia de Waldenström) (5) (6).

1.2.1.2. Amiloidosis Secundaria

Surge en relación con enfermedades crónicas de tipo infecto-inflamatorio (Tuberculosis), neoplásico (enfermedad de Hodgkin) y reumatológico (principalmente la artritis reumatoide). Los depósitos amiloides están conformados por fibrillas de proteína “A”, un reactante de fase aguda producido por los hepatocitos (6).

1.2.2. Patrón de distribución

1.2.2.1. Amiloidosis Sistémica

Es aquella en la que el material amiloide se deposita en múltiples órganos (2), siendo los más frecuentemente afectados el riñón (70-80%), el corazón (50-60%) y el hígado (25%) (3).

1.2.2.2. Amiloidosis Localizada

En la que el material amiloide se deposita en un órgano específico (2).

1.2.3. Tipo de proteína depositada

Es la clasificación más empleada hoy en día, por ser la que proporciona mayor información acerca de su etiología, cuadro clínico y tratamiento a seguir, además de ser la recomendada por la OMS y la Sociedad Internacional de Amiloidosis (ISA) (5).

La nomenclatura aceptada actualmente en el nombramiento de las proteínas fibrilares amiloides, fue establecida por primera vez en el año 1998 por el Comité de Nomenclatura de la ISA (7). Desde entonces, la forma de designar a todas las proteínas fibrilares amiloides es “A+X”, donde “A” hace referencia a la proteína amiloide y “X” al sufijo que indica la proteína precursora implicada (Ej: AL= amiloide cadenas ligeras de inmunoglobulina y ATTR= amiloide transtirretina). Asimismo, se pueden proporcionar especificaciones adicionales después del nombre de la proteína; por ejemplo: ATTRwt o ATTRv (wt= wildtype y v= variante) (8) (9) (10) (11).

Es importante mencionar que las abreviaturas hacen referencia a las proteínas, y no a las enfermedades. Para éstas, se debe usar el nombre de la proteína precedido de “amiloidosis” o utilizar una designación de enfermedad más específica, como: miocardiopatía ATTRv o polineuropatía ATTR (8).

Se han descrito más de 30 proteínas amiloidogénicas en humanos, que resultan en diversas presentaciones clínicas, ya sea como enfermedad

sistémica o localizada; adquirida o hereditaria (1). La actualización más reciente de esta clasificación fue realizada en el año 2022, describiéndose un total de 42 proteínas amiloides, de las cuales 14 se presentan como amiloidosis sistémica y 24 como formas localizadas, mientras que sólo 4 de ellas pueden aparecer de ambas formas (**ver tabla I**) (12).

Tabla I. Clasificación de los 42 tipos de amiloidosis descritos actualmente en humanos, según la proteína precursora. Modificado de Buxbaum JN, et al. Amyloid. 2022; 29 (4): 213-219. DOI: 10.1080/13506129.2022.2147636.

Proteína fibrilar	Proteína precursora	Sistémica y/o localizada	Adquirida o hereditaria	Órganos diana
AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas	S, L	A, H	Todos los órganos, excepto generalmente el SNC
AH	Cadenas pesadas de inmunoglobulinas	S, L	A	Todos los órganos excepto SNC
AA	(Apo) Amiloide A sérica	S	A	Todos los órganos excepto SNC
ATTR	Transtirretina, salvaje	S	A	Corazón principalmente en hombres, pulmones, ligamentos, tejido tenosinovial
	Transtirretina, variante	S	H	SNP, SNA, corazón, ojos, leptomeninges
AB2M	B2-microglobulina, salvaje	S	A	Sistema musculoesquelético
	B2-microglobulina, variante	S	H	SNA
AApoAI	Apolipoproteína AI, variante	S	H	Corazón, hígado, riñones, SNP, testículos, laringe (variantes C terminal), piel (variantes C terminal)
AApoAII	Apolipoproteína AII, variante	S	H	Riñones
AApoAIV	Apolipoproteína AIV, salvaje	S	A	Médula renal y sistémica
AApoCII	Apolipoproteína CII, variante	S	H	Riñones

Proteína fibrilar	Proteína precursora	Sistémica y/o localizada	Adquirida o hereditaria	Órganos diana
AApoCIII	Apolipoproteína CIII, variante	S	H	Riñones
AGel	Gelsolina, variante	S	H	Riñones SNP, cornea
ALys	Lisozima, variante	S	H	Riñones
ALECT2	Factor quimiotáctico de leucocitos 2	S	A	Riñones principalmente
AFib	Fibrinógeno alfa, variante	S	H	Riñones principalmente
ACys	Cistatina C, variante	S	H	SNC, SNP, piel
ABri	ABriPP, variante	S	H	SNC
ADan	ADanPP, variante	L	H	SNC
AB	A β proteína precursora, salvaje	L	A	SNC
	A β proteína precursora, variante		H	SNC
AaSyn	α -Sinucleína	L	A	SNC
ATau	Tau	L	A	SNC
APrP	Proteína priónica, salvaje	L	A	ECJ, insomnio fatal
	Proteína priónica, variante	L	H	ECJ, síndrome GSS, insomnio fatal
	Proteína priónica, variante	S	H	SNP
AT-MEM106B	Proteína Transmembrana 106B (TMEM106B)	L	A	Enfermedades degenerativas del lóbulo frontotemporal
ACal	(Pro)calcitonina	L	A	Tumores tiroideos de células C
		S	A	Riñones

Proteína fibrilar	Proteína precursora	Sistémica y/o localizada	Adquirida o hereditaria	Órganos diana
AIAPP	Polipéptido amiloide de los islotes	L	A	Islotes de Langerhans, insulinosomas
AANF	Factor natriurético atrial	L	A	Aurículas cardíacas
APro	Prolactina	L	A	Prolactinomas pituitarios, envejecimiento pituitario
ASom	Somatostatina	L	A	Somatostatinomas
AGluc	Glucagón	L	A	Glucagonomas
APTH	Hormona paratiroidea	L	A	Tumores paratiroideos, agenesia de glándulas paratiroideas
AIIns	Insulina	L	A	latrogénica, inyección local
AEnf	Enfuvirtida	L	A	latrogénica
AGLP1	Análogo del péptido similar a glucagón tipo 1	L	I	latrogénica
AIL1RAP	Proteína antagonista del receptor de Interleucina-1	L		latrogénica
ASPC	Proteína surfactante pulmonar	L	A	Pulmones
ACor	Corneodesmosina	L	A	Epitelio cornificado, folículos pilosos
AMed	Lactadherina	L	A	Aórtica senil
AKer	Querato-epitelina	L	A	Cornea, hereditaria
ALac	Lactoferrina	L	A	Cornea
AOAAP	Proteína odontogénica asociada a ameloblastos	L	A	Tumores odontogénicos
ASem1	Semenogelina 1	L	A	Vesículas seminales
ACatK	Catepsina K	L	A	Asociada a tumores

Proteína fibrilar	Proteína precursora	Sistémica y/o localizada	Adquirida o hereditaria	Órganos diana
AEFEMP1	EGF - contiene proteína de matriz extracelular similar a fibulina (EFEMP)	L	A	Vena Porta Asociada al envejecimiento

1.3. AMILOIDOSIS CARDÍACA

La amiloidosis cardíaca (AC), considerada una de las cardiopatías más rápidamente progresivas (13), se caracteriza por el depósito intersticial de fibrillas amiloides en el tejido miocárdico, que alteran su arquitectura y funcionamiento, originando finalmente una miocardiopatía de carácter restrictivo y anomalías en la conducción que derivan en insuficiencia cardíaca (2) (14) (15).

Anteriormente era considerada una enfermedad rara y sin opciones terapéuticas disponibles; sin embargo, hoy en día debido a los avances obtenidos en el diagnóstico por imagen (no invasivo) y al desarrollo de opciones terapéuticas eficaces, es cada vez más reconocida como una causa de insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes mayores con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada (16).

De las más de 30 proteínas amiloidogénicas conocidas, sólo nueve afectan de forma significativa al miocardio (**ver tabla II**); sin embargo, la mayoría de ellas son muy raras o poco frecuentes. Por tanto, más del 98% de las AC diagnosticadas se deben a los dos tipos de fibrilla amiloide más estudiadas hasta el momento, por su gran relevancia clínica: la amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras de inmunoglobulinas (AC-AL) y la amiloidosis cardíaca por transtirretina (AC-ATTR), ya sea en su forma hereditaria o adquirida (4) (17) (18).

Tabla II. Tipos de amiloidosis que afectan al corazón. Modificado de (18).

Tipo de Amiloidosis	Proteína Precursora	Adquirida o Hereditaria	Afectación Cardíaca
AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas	Adquirida	70%
ATTRwt	Transtirretina wild type (salvaje o adquirida)	Adquirida	100%
ATTRv	Transtirretina variante (hereditaria)	Hereditaria	30-100% dependiendo de la mutación
AA	Componente sérico A	Adquirida	5%
AFib	Fibrinógeno α	Hereditaria	Rara
AApoAI	Apolipoproteína AI	Hereditaria	Rara, Variable según mutación
AApoAII	Apolipoproteína AII	Hereditaria	Rara, Variable según mutación
AApoAIV	Apolipoproteína AIV	Adquirida	Desconocido
A β2M	β 2-microglobulina	Adquirida	80%
AGel	Gelsolina	Hereditaria	5% Principalmente enfermedad de conducción

1.3.1. Clasificación de la amiloidosis cardíaca

Clásicamente, la amiloidosis cardíaca se ha clasificado en dos subtipos, la AC-AL y AC-ATTR, dependiendo del tipo de proteína precursora implicada en la formación de las fibrillas amiloides que infiltran el miocardio (14) (2). Dichos subtipos presentan diferencias significativas en cuanto al curso clínico de la enfermedad, su pronóstico y enfoque terapéutico (19).

1.3.1.1. Amiloidosis cardíaca por cadenas ligeras de inmunoglobulinas

1.3.1.1.1. *Concepto y epidemiología*

Es una discrasia de células plasmáticas, caracterizada por la producción patológica de fibrillas amiloides formadas por cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales mal plegadas, de tipo lambda o kappa y con una frecuencia 3:1 (2) (3). Se caracteriza por un curso clínico rápidamente progresivo, con una mediana de supervivencia menor a 6 meses en caso de no recibir tratamiento (19). Puede presentarse de forma aislada (amiloidosis primaria) o asociada a alguna discrasia de células plasmáticas como el mieloma múltiple (10-15%) (2).

Generalmente se manifiesta a una edad más temprana que la AC-ATTR, diagnosticándose entre la quinta y séptima década de la vida, con una edad media de presentación de 65 años y un ligero predominio por el sexo masculino (55%) (14) (11) (20). Su prevalencia exacta es desconocida, mientras que la incidencia es de aproximadamente 10 a 12 casos por millón de personas-año (14) (19) (2).

Puede afectar a uno o múltiples órganos, siendo el corazón el segundo órgano más implicado, presentándose hasta en el 90% de los pacientes. Sólo un 5% tiene una enfermedad cardíaca aislada (21) (2).

1.3.1.1.2. *Fisiopatología*

En la AC-AL, las células plasmáticas de la médula ósea secretan un exceso de cadenas ligeras libres monoclonales (lambda o kappa), que se pliegan incorrectamente y posteriormente se agregan formando fibrillas amiloides destinadas a depositarse en el intersticio de cualquier órgano o tejido del cuerpo, excepto el sistema nervioso central, dando lugar a una amplia gama de manifestaciones clínicas propias de la enfermedad (14) (20) (**ver figura 2**).

Algunos estudios plantean que las características de las células plasmáticas son diferentes entre la amiloidosis AL primaria y el mieloma múltiple (MM). De hecho, la translocación t (11;14), que se encuentra

en alrededor del 15% de los casos de MM, está presente con mayor frecuencia (50% aproximadamente) en pacientes con amiloidosis AL (2).

Generalmente, las fibrillas amiloides derivan de la región N-terminal de la porción variable de estas cadenas ligeras, por ser una zona con poca estabilidad de plegado y poseer una dinámica proteica que favorece su agregación (11) (20).

De igual forma, dichas cadenas ligeras libres, activarán la vía de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP) p38, regulando la producción de péptidos natriuréticos. Esto permite que tanto el péptido natriurético cerebral (BNP) como la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) sirvan como biomarcadores, que reflejan la toxicidad de las cadenas ligeras en los cardiomiocitos (14).

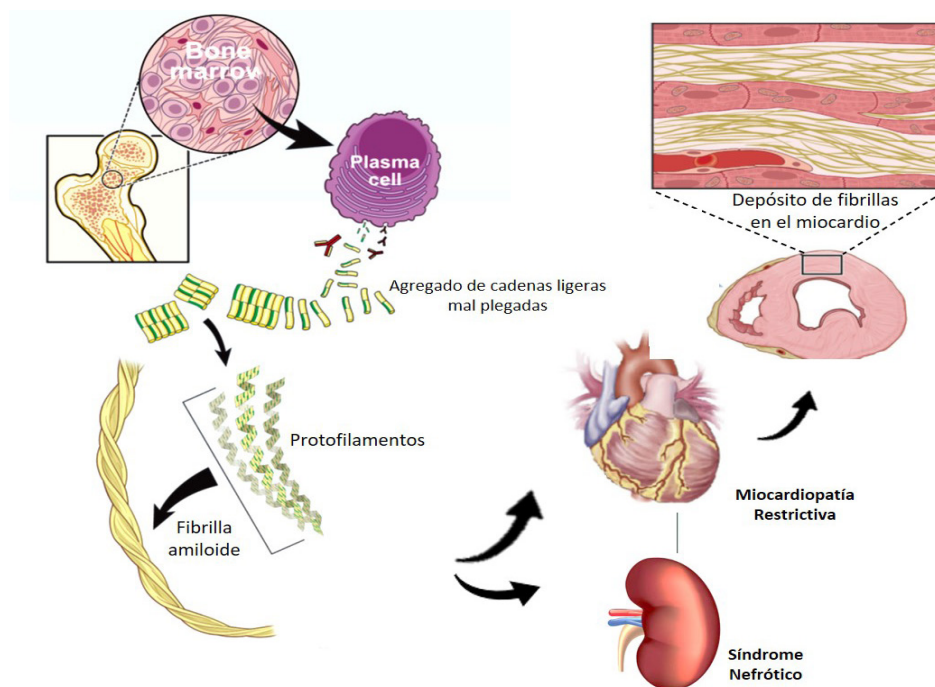


Figura 2. Fisiopatología de la AC-AL. Modificado de (14).

1.3.1.2. Amiloidosis cardíaca por transtirretina

La AC-ATTR es la miocardiopatía por depósitos más frecuente, originada como consecuencia del depósito miocárdico de fibrillas amiloides,

cuya proteína precursora es la transtirretina; una proteína tetramérica sintetizada principalmente en el hígado, que transporta a la hormona tiroxina (T4) y el retinol (de ahí su nombre: “trans” para transportador, “thy” para hormona tiroxina y “retin” para retinol), con predisposición a disgregarse en dímeros y monómeros, capaces de ensamblarse en fibras y depositarse (14) (4) (22).

Esta patología, cada vez más reconocida como causa de IC, puede ser clasificada según la secuencia del gen TTR implicado, en AC por transtirretina salvaje o no mutada (AC-ATTRwt), previamente conocida como AC senil o relacionada a la edad; y AC por transtirretina variante o mutada (AC-ATTRv), inicialmente denominada familiar o hereditaria; mostrando cada una características distintivas (**ver tabla III**) (14) (23).

1.3.1.2.1. Clasificación y epidemiología

- AC-ATTR salvaje o no mutada (AC-ATTRwt)

Se considera una enfermedad esporádica, en la que además de la afectación cardíaca (presente en todos los individuos), se ven ampliamente implicados los tejidos blandos, conduciendo a una mayor incidencia de síndrome del túnel carpiano (STC) bilateral, estenosis del canal lumbar (ECL) o rotura espontánea del tendón del bíceps (signo de Popeye); manifestaciones clínicas que pueden preceder en años a las cardíacas (4) (22).

Asimismo, constituye el tipo más común de AC, aunque su verdadera prevalencia es desconocida. Estudios autopsícos han revelado un aumento en la incidencia de depósitos amiloides asociados a la edad, por lo que inicialmente se le denominaba “senil”. Sin embargo; la descripción de esta patología en individuos con edades inferiores a 60 años ha hecho que dicho término no se considere apropiado y pase a denominarse salvaje o no mutada (1) (22).

Se diagnostica típicamente en hombres (80%) con edades comprendidas entre los 70 y los 75 años; generalmente después de que la enfermedad ya ha alcanzado estadios avanzados. Además, presenta una media de supervivencia de 2 a 6 años en ausencia de tratamiento (14).

Los estudios publicados en los últimos años han demostrado que la AC-ATTRwt está presente en el 13-19% de los pacientes mayores de 60 años, ingresados por IC con FEVI conservada e hipertrofia ventricular izquierda (HVI), así como una prevalencia del 12-16% en individuos portadores de un implante valvular aórtico transcáteter (TAVI) (22).

- AC-ATTR variante o mutada (AC-ATTRv)

Es una enfermedad autosómica dominante con penetrancia variable, que suele aparecer predominantemente en hombres y en edades más tempranas, generalmente a partir de la 3ª década de la vida (14). Afecta a individuos portadores de alguna de las más de 120 mutaciones descritas en la transtirretina y dependiendo del tipo de mutación, el cuadro clínico será predominantemente neurológico, cardíaco o mixto (22).

La mutación *Val50Met* (*Val30Met* según la nomenclatura tradicional), es la más frecuente a nivel mundial, considerándose endémica en Portugal, Japón y Suecia. En España, existen algunos focos endémicos en Mallorca y Valverde del Camino (Huelva) (4).

Dada su gran diversidad geográfica, se desconoce su prevalencia exacta; sin embargo, se estima que es inferior a 1 por 100.000 habitantes, considerándose, por tanto, como una enfermedad rara (4) (22).

Tabla III. Características de las amiloidosis cardíacas por TTR salvaje (TTRwt) y hereditaria (TTRv) (4) (23). Elaboración propia.

	ATTRwt	ATTRv
Prevalencia	No conocida. Se considera la AC más frecuente.	< 1:100.000 (poco prevalente)
Estudio Genético	Ausencia de mutaciones en TTR	Mutación puntual en TTR
Herencia	No hereditaria	Autosómica dominante
Edad de presentación	>60 años	Variable según la mutación (30-80 años)
Sexo	Predominio masculino (80%)	Predominio masculino

Manifestaciones extracardíacas	- STC (33-49%) - ECL - Signo de Popeye (32%) - Sordera neurosensorial	- Polineuropatía sensitivo-motora bilateral ascendente - Disautonomía: hipotensión ortostática, diarrea/estreñimiento - Afectación ocular: glaucoma, depósitos intravítreos, pupila festoneada.
Afectación cardíaca	Constante: - IC (53-86%) - Trastorno de conducción - FA (43-67%) - EAO degenerativa	Variable según la mutación: - Trastorno de conducción - IC - FA poco frecuente (10%)
Supervivencia tras diagnóstico, sin tratamiento.	~ 3,5 años	Variable según mutación: 2,5 años en Val142Ile

1.3.1.2.2. Fisiopatología

La transtirretina (TTR) es una proteína compuesta por 4 monómeros que circulan en forma de tetrámero y funciona como proteína transportadora de tiroxina y proteína de unión a retinol. Es sintetizada principalmente en el hígado, desde donde es secretada a la circulación, y en menor cantidad por el plexo coroideo (secretada al líquido cefalorraquídeo) y células epiteliales pigmentadas de la retina (secretada al vítreo del ojo) (23).

Ante estímulos, como el envejecimiento o una mutación desestabilizadora, el tetrámero se disocia en monómeros u oligómeros que se pliegan mal y se agregan formando fibrillas amiloides (**ver figura 3**) (14):

En la ATTRv ocurre una mutación en uno de los 127 aminoácidos de la secuencia que desestabilizan el tetrámero, haciendo que la agregación sea más eficiente (23).

En la ATTRwt la secuencia genética de la TTR es normal, por lo que se desconoce el motivo por el cual se vuelve cinéticamente inestable y se agrega; sin embargo, parece estar implicado el proceso de envejecimiento (23).

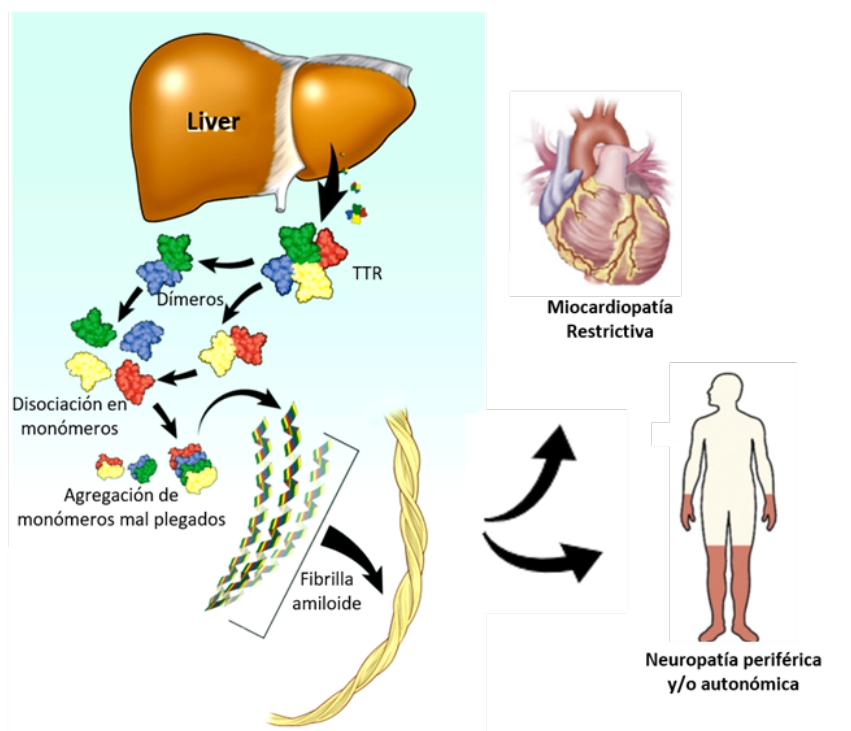


Figura 3. Fisiopatología de la AC-ATTR. Modificado de (14).

1.3.2. Manifestaciones clínicas de la AC

En la AC, el grado de compromiso cardíaco es variable y depende de los diferentes tipos de amiloidosis (21). Se manifiesta, generalmente, con signos y síntomas de IC progresiva con FEVI preservada en fases iniciales y mala tolerancia al ejercicio por bajo gasto cardíaco. Se acompaña en algunas ocasiones de episodios de hipotensión ortostática (10%), debido a la infiltración de tejido amiloide en el sistema nervioso autónomo y/o vasos sanguíneos, que complican el manejo clínico del paciente (24).

De igual forma, es característico el desarrollo de trastornos del sistema de conducción, siendo más comunes en pacientes con AC-ATTR que en aquellos con AC-AL; principalmente en pacientes con AC-ATTRwt, de los cuales; aproximadamente un tercio requiere el implante de un marcapasos (MP) de forma permanente. Por su parte, la arritmia auricular más frecuente suele ser la FA con respuesta ventricular controlada, volviéndose persistente en la mayoría de los pacientes con AC-ATTRwt.

Generalmente, los pacientes con amiloidosis cardíaca tienen un riesgo aumentado de desarrollar trombos intracardíacos, lo cual puede ocurrir incluso en ritmo sinusal, pudiendo complicarse con accidentes cerebrovasculares o embolizaciones sistémicas (24).

La disfunción microvascular coronaria es común tanto en la AC-AL como en la AC-ATTR y puede manifestarse como dolor anginoso en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva. Sin embargo; la disfunción microvascular no se limita al corazón y, en ocasiones, provoca claudicación mandibular o glútea, especialmente en la AC-AL (13) (19). Por su parte, el síncope es también un síntoma común secundario a la disautonomía y arritmias (21).

Es de destacar la existencia de una discrepancia entre los resultados de las pruebas de imagen y las manifestaciones clínicas en ambos tipos de AC. Por una parte, la AC-ATTR se caracteriza por 2-3 años de estabilidad a pesar de evidenciarse una enfermedad avanzada en las pruebas de imagen, seguido de un deterioro severo y la aparición de IC refractaria (progresión lenta), mientras que la AC-AL se caracteriza por sutiles cambios estructurales (según estudios de imagen), a pesar de la presencia de síntomas rápidamente progresivos de insuficiencia cardíaca (23).

Hoy en día se conoce que la AC también se puede presentar asociada a un conjunto de signos y síntomas extracardíacos, denominados “*red flags*”; que son de gran utilidad para sospechar la enfermedad en pacientes con hallazgos compatibles en pruebas de imagen cardíaca (18).

En la AC-ATTRwt es típico el STC que suele preceder en 5-10 años los síntomas cardíacos, la rotura atraumática del tendón del bíceps, la estenosis del canal lumbar e incluso la sordera neurosensorial. Por su parte, en la AC-ATTRv es frecuente la aparición de una polineuropatía sensitivo-motora, simétrica y ascendente por afectación de fibras finas (22).

En el caso de AC-AL, hallazgos como la macroglosia y la púrpura periorbitaria, son considerados signos específicos más no sensibles de la enfermedad, y rara vez se ven en la AC-ATTR. Asimismo, puede causar síndrome nefrótico, por lo que debe ser considerada en pacientes con HVI asociada a proteinuria (14).

Tomando en cuenta el gran abanico de hallazgos cardíacos y extracardíacos existentes, resulta relevante conocer algunos escenarios clínicos,

ante los cuales se debe sospechar la AC como probable diagnóstico y por tanto llevar a cabo los estudios oportunos:

Individuos con síntomas cardíacos asociados a una condición sistémica típica, como la discrasia de células plasmáticas, el síndrome nefrótico, la neuropatía periférica o una afección inflamatoria sistémica crónica (18).

Pacientes de edad avanzada con un aumento del grosor de la pared del ventrículo izquierdo, asociado a síndromes cardíacos como IC con FEVI preservada, miocardiopatía hipertrófica o estenosis aórtica severa. Ésta última, es especialmente relevante entre los individuos sometidos a TAVI, en los que se ha reportado la enfermedad hasta en un 12% (1) (18).

1.3.3. Diagnóstico de la Amiloidosis Cardíaca

La amiloidosis cardíaca (AC) era considerada una causa frecuente, aunque poco diagnosticada de IC progresiva en pacientes de edad avanzada, debido principalmente a tres hechos: la inespecificidad del cuadro clínico que genera, el requerimiento de técnicas invasivas y complejas (biopsia endomiocárdica del VI) para la obtención del diagnóstico definitivo y la no disponibilidad de opciones terapéuticas (25). Sin embargo; en los últimos años ha aumentado el interés clínico por esta entidad, gracias a los avances obtenidos en las pruebas de imagen cardíaca diagnósticas (no invasiva) como principal medio para el diagnóstico precoz de la amiloidosis cardíaca; y el desarrollo de estrategias terapéuticas eficaces, que han fomentado la búsqueda del diagnóstico no invasivo, preciso y precoz de esta patología (1) (15).

El diagnóstico temprano y la tipificación precisa del tipo de fibrilla amiloide, son aspectos a tener en cuenta para un manejo óptimo de estos pacientes, evitando la administración de tratamientos tóxicos o inapropiados e incrementando los beneficios aportados por las terapias existentes (25).

En la actualidad el diagnóstico de la AC consta de dos fases críticas, una de sospecha clínica y otra de diagnóstico definitivo. La primera de ellas, se basa en la presencia de los signos y síntomas descritos previamente en el apartado 1.3.2, así como en datos demográficos (edad, sexo,

raza), electrocardiográficos y la existencia de hallazgos sugestivos en pruebas de imagen morfológica no invasivas (ecocardiograma y/o cardiorresonancia); denominados “*red flags*” (ver **tabla IV**). Por su parte, la segunda fase requiere del empleo de criterios invasivos, aplicables a todos los tipos de amiloidosis cardíaca; o no invasivos, aplicables únicamente en la AC-ATTR.

Tabla IV. Red Flags cardíacas y extracardíacas en la AC. Modificado de Garcia-Pavia, P. European Heart Journal. 2021. 42: 1554-1568. DOI:10.1093/eurheartj/ehab072

Tipo	“Red flags”	Amiloidosis donde se encuentra con más frecuencia
Extracardíaca		
Clínica	Polineuropatía	ATTRv, AL, AA, AGel
	Disautonomía	ATTR, AL
	Moretones en la piel	AL
	Decoloración de la piel	AApoAI
	Cutis laxa	AGel
	Macroglosia	AL
	Sordera	ATTRwt
	Síndrome del túnel carpiano bilateral	ATTRv, ATTRwt
	Rotura del tendón del bíceps	ATTRwt
	Estenosis del canal lumbar	ATTRwt
	Depósitos vítreos	ATTRv
	Distrofia reticular corneal	AGel
	Historia familiar	ATTRv, AApoAI, AApoAII
Laboratorio	Insuficiencia renal	AL, AA, AApoAI, AApoAII, AApoAIV, AB2M, AFib
	Proteinuria	AL, AA, AApoAI, AApoAII, AFib
Cardíaca		

Tipo	“Red flags”	Amiloidosis donde se encuentra con más frecuencia
Clínica	Hipotensión o normo-tensión en pacientes previamente hipertensos	ATTR, AL
	Patrón de pseudoinfarto	Todas
	Voltaje QRS bajo/disminuido al grado de grosor del VI.	Todas Todas
ECG	Trastorno de la conducción AV	Todas
Laboratorio	NT-proBNP desproporcionadamente elevado al grado de IC.	Todas
	Niveles de troponina persistentemente elevados.	ATTR, AL
Ecocardiograma	Aspecto granular del miocardio	Todas
	Aumento del grosor de la pared del ventrículo derecho	Todas
	Mayor grosor valvular	Todas
	Derrame pericárdico	Todas
	Disminución del strain longitudinal con patrón de preservación apical	Todas
RMC	Realce subendocárdico tardío de gadolinio	Todas
	Valores elevados de T1 nativo	Todas
	Aumento del volumen extracelular	Todas
	Cinética anormal del gadolinio	Todas

1.3.3.1. Criterios invasivos

En la actualidad, se sigue considerando a la biopsia endomiocárdica la prueba estándar de oro para el diagnóstico de la AC (23), que se confirma con la demostración de depósitos amiloides teñidos con la coloración de rojo Congo y que muestran una birrefringencia verde manzana bajo luz polarizada, independientemente del grado de grosor de la pared del ventrículo izquierdo (VI) (13) (18). La identificación del amiloide debe ir seguida de la tipificación de la proteína precursora, mediante

espectrometría de masas (estándar de oro con una sensibilidad >98%), tinción inmunohistoquímica o microscopía inmunoelectrónica (2) (13) (18) .

Debido a que la amiloidosis puede manifestarse como un trastorno sistémico, es posible biopsiar otros tejidos y/u órganos que estén generando síntomas como: la grasa abdominal, glándulas salivales, tracto digestivo, médula ósea, riñón, entre otros (4) (13), evitando así, someter a pacientes mayores o de alto riesgo, a un procedimiento tan delicado como lo es la biopsia endomiocárdica (2). En este caso, el diagnóstico de la AC puede confirmarse si la demostración de depósitos amiloides en una biopsia extracardíaca se acompaña de rasgos amiloidóticos característicos en el ecocardiograma, en ausencia de una causa alternativa para el aumento del grosor de la pared del VI; o por rasgos característicos en la resonancia magnética cardíaca (RMC) (18).

Son pocos los estudios existentes acerca de la rentabilidad de las biopsias extracardíacas en la AC-ATTR, que tiende a ser mayor en la ATTRv que en la ATTRwt. Se sabe que la biopsia de grasa abdominal tiene una sensibilidad variable para AC- ATTR, siendo sólo de un 15% en la AC-ATTRwt (4) (23).

En cualquier caso, conviene destacar que una biopsia negativa de un órgano no afectado clínicamente, no excluye el diagnóstico. Por tanto, la biopsia endomiocárdica estará indicada en aquellos casos en los que no se consiga demostración extracardíaca o en los que la cardiopatía sea la única afección, como ocurre en la AC-ATTRwt (4).

1.3.3.2. Criterios no invasivos

La AC-ATTR puede diagnosticarse con precisión y sin necesidad de una biopsia endomiocárdica, al emplear el algoritmo diagnóstico no invasivo propuesto por Gillmore y colaboradores (**ver figura 4**) en el año 2016 (26). El mismo, consiste en realizar en aquellos pacientes con datos típicos de amiloidosis en el ecocardiograma o la RMC (“*red flags*”), una gammagrafía con 99mTc-ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico (99mTc-DPD), junto con la evaluación de proteínas monoclonales mediante la cuantificación de cadenas ligeras libres en sangre (CLL) y la

electroforesis de proteínas con inmunofijación en sangre y orina (EIPS e EIPO) (4) (18) (22).

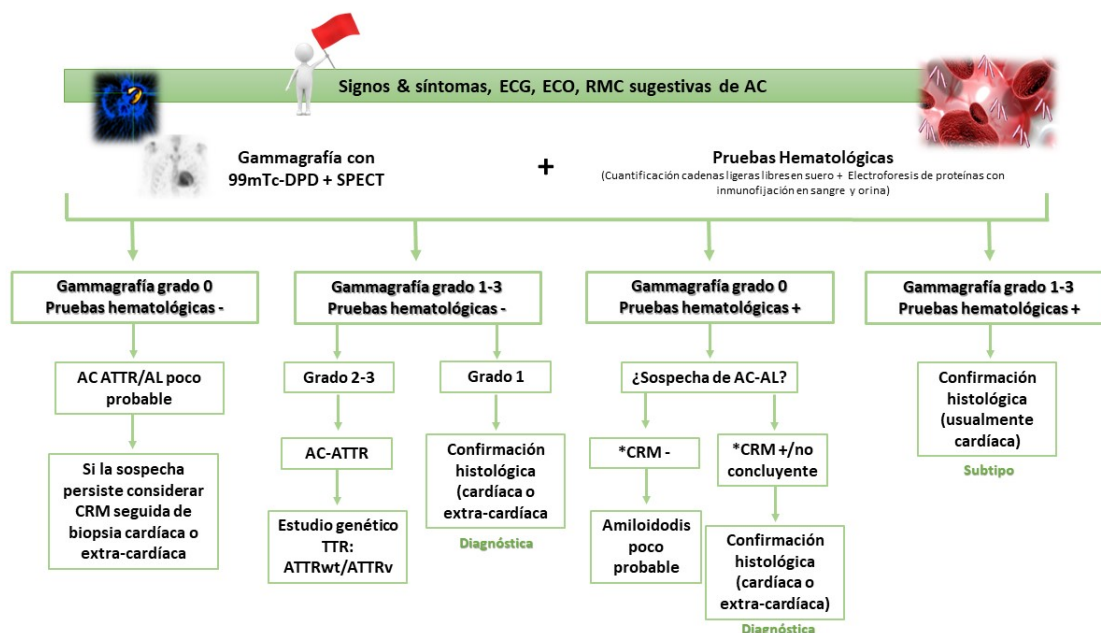


Figura 4. Algoritmo diagnóstico no invasivo para la AC-ATTR. Modificado de (18).

**La adquisición de la RMC no debe retrasar la realización de la biopsia cardíaca o extracardíaca.*

La exclusión de un componente monoclonal en sangre y orina que pudiese originar AL, constituye una parte fundamental del algoritmo. Es importante destacar, que las pruebas de electroforesis en sangre y orina por sí solas, son menos sensibles que la combinación de electroforesis e inmunofijación (70% vs >90% respectivamente), por lo que se recomienda combinar en todos los casos ambas técnicas, para aumentar así su sensibilidad. Por su parte, la combinación de EIPS, EIPO y la cuantificación de CLL en sangre tienen una sensibilidad >99% para detectar precursores pro-amiloidóticos anormales en la amiloidosis AL, representando, por tanto, la combinación de elección en la fase diagnóstica de esta patología (15) (18).

Respecto a la gammagrafía cardíaca con 99mTc-DPD (radiofármaco con avidéz ósea), se sabe que juega un papel crucial en el diagnóstico

no invasivo de la AC, ya que ha demostrado ser la única modalidad de imagen capaz de diagnosticar con precisión la AC de tipo ATTR sin necesidad de estudios invasivos. El mecanismo subyacente por el cual dicho radiofármaco se une de forma diferencial al amiloide (mayor afinidad por ATTR) es desconocido, habiéndose planteado varias teorías al respecto, sin que exista aún una explicación definitiva a esta interrogante (1) (23).

Entre las teorías más conocidas se encuentran: la de Kula y colaboradores (27) en 1977, quienes describieron la presencia de calcificaciones en los depósitos amiloides, atribuyendo la afinidad del radiofármaco a un mecanismo mediado por el calcio (Ca); posteriormente la teoría de Stats y Stone (28), quienes justificaron dicha afinidad a la existencia de un mayor número de microcalcificaciones y escasos macrófagos en la AC-ATTR respecto a la AC-AL; y más recientemente las teorías de Buroni y colaboradores (29) y Pilebro y colaboradores (30), cuyos estudios demuestran que el depósito de los difosfonatos se debe a la propia fibrilla amiloide y no a su contenido de Ca (1) (24).

Los protocolos de adquisición e interpretación de esta prueba, se han estandarizado recientemente, gracias a la publicación de un consenso internacional y su más reciente adendum publicado en julio del 2021. En estos se recalca la necesidad de adquirir las imágenes a las 3 horas post-inyección del radiofármaco y complementar dichas imágenes planares proporcionadas por la gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD, con una tomografía por emisión de fotón único (SPECT) centrada en tórax, que permita valorar de forma directa y fidedigna la captación del ^{99m}Tc -DPD en las paredes del VI, evitando así falsos positivos en la prueba (19) (31).

Una vez adquiridas las imágenes, son interpretadas mediante dos métodos ampliamente aceptados. El primero introducido por Perugini y colaboradores (32), se basa en la clasificación visual de la captación miocárdica en relación con la captación ósea y se conoce con el nombre de escala visual o semicuantitativa. Consta de 4 grados (del 0 al 3), según se visualice ausencia de captación cardíaca o ésta sea menor, igual o mayor a la ósea respectivamente (**ver figura 5**). Por otro lado; el segundo método, descrito por Bokhari y colaboradores (33), consiste en estimar la relación cuantitativa existente entre las cuentas totales presentes en una ROI dibujada sobre el área cardíaca y las presentes en una ROI de

iguales características en el hemitórax contralateral (índice C/HC); considerándose actualmente diagnóstico de AC un resultado $\geq 1,3$ (31). Sin embargo, el uso de este método se ha limitado en la actualidad sólo a aquellos casos en los que existen dudas diagnósticas, como son los grado 1 de Perugini (31).

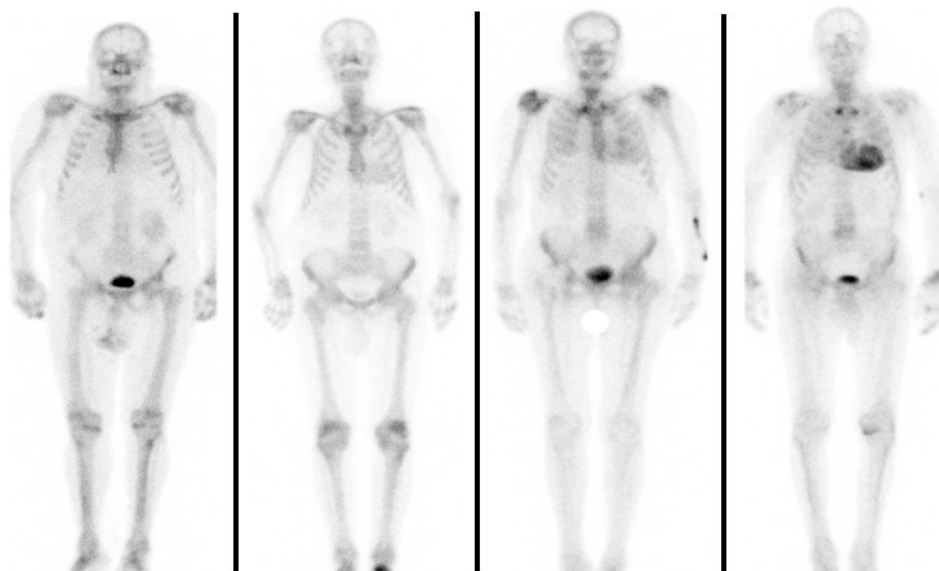


Figura 5. Escala visual de Perugini según los grados de captación cardíaca. Ausencia de captación (grado 0), captación menor al hueso (grado 1), captación igual al hueso (grado 2) y captación mayor al hueso (grado 3). Elaboración propia (imágenes del Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela).

Según los resultados de las pruebas que conforman el algoritmo, podrían existir cuatro escenarios diagnósticos (1) (18) (22):

- *Captación cardíaca en la gammagrafía y pruebas hematológicas normales (negativas):* Si el grado de captación cardíaca según Perugini es 2 o 3 y no se detecta componente monoclonal en sangre y orina, se puede establecer el diagnóstico de AC-ATTR con una alta sensibilidad y especificidad cercana al 100%, debiéndose completar el estudio con las pruebas genéticas que permiten diferenciar entre las formas ATTRv y ATTRwt. Sin embargo, un grado 1 de captación cardíaca no permite

establecer el diagnóstico, haciendo necesaria la demostración histológica de los depósitos amiloides, mediante biopsia cardíaca o extracardíaca.

- *Ausencia de captación cardíaca en la gammagrafía y pruebas hematológicas normales (negativas):* La ausencia de captación cardíaca (grado 0) en la gammagrafía asociada a pruebas hematológicas sin evidencia de un pico monoclonal en sangre y orina, hacen que la probabilidad de diagnosticar AC sea muy baja. Sin embargo; ante una sospecha clínica elevada, se debe considerar la realización de una resonancia cardíaca seguida de una biopsia endomiocárdica o extracardíaca, ya que la gammagrafía ósea podría ser negativa en algunas mutaciones de ATTRv y en subtipos raros de amiloidosis cardíaca.
- *Captación cardíaca en la gammagrafía y alteración en cualquiera de las pruebas hematológicas:* En este caso, podría tratarse de una AC-ATTR asociada a una gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI) o cualquier trastorno hematológico que produzca CLL, una AC-AL o la coexistencia de ambas. Se requiere, por tanto, la realización de una biopsia cardíaca para establecer el diagnóstico definitivo. En estos casos, generalmente, no es posible establecer el diagnóstico mediante biopsia extracardíaca.
- *Ausencia de captación cardíaca en la gammagrafía y alteración en cualquiera de las pruebas hematológicas:* Debe descartarse de inmediato una AC-AL, ya que un retraso en su diagnóstico condiciona un peor pronóstico. La RMC puede usarse para confirmar la afectación cardíaca. Si los hallazgos de la RMC no respaldan la amiloidosis cardíaca, el diagnóstico es muy poco probable, mientras que en el caso de que los hallazgos respalden o no sean concluyentes, se requiere la demostración histológica cardíaca o extracardíaca de los depósitos de amiloides para diagnosticar la AC-AL. Se recomienda realizar una biopsia cardíaca o de otro órgano clínicamente afectado para evitar demoras en el diagnóstico. Destacar que, si la RMC no

se puede realizar de inmediato, debe considerarse realizar la biopsia directamente.

A pesar de los logros obtenidos en las pruebas diagnósticas no invasivas, en la actualidad la AC sigue planteando dificultades en la obtención de un diagnóstico definitivo de forma precoz, como consecuencia de los diversos matices o escenarios clínicos que se pueden presentar en la interpretación del algoritmo, dadas las posibles combinaciones de resultados; generando la necesidad de recurrir a la obtención de una biopsias endomiocárdica o extracardiaca para confirmar o descartar el diagnóstico de AC.

Aunado a esto, encontramos una serie de limitaciones en la interpretación del estudio gammagráfico mediante el empleo de métodos semi-cuantitativos (escala visual de Perugini) y cuantitativos (índice C/HC); que generan resultados falsos positivos y negativos.

Entre las principales causas de falsos positivos encontramos:

- Amiloidosis AL: La causa más común e importante de diagnóstico erróneo es la falta de exclusión de AC-AL. Aunque en la mayoría de los casos muestra una captación de grado ≤ 1 (Perugini), hasta un 22% puede tener captación de grado 2 o 3 en las exploraciones con 99mTc-DPD. Por ello, es de gran importancia realizar una adecuada exclusión del componente monoclonal en sangre y orina, tal como lo establece el algoritmo (16).
- Persistencia de una alta concentración del radiofármaco en el pool vascular, como consecuencia de un lento lavado en pacientes con IC o IR, y la existencia de fracturas costales próximas al área cardíaca. En ambos casos la prueba podría ser mal interpretada como un caso positivo para AC-ATTR, debido al aumentando generado en los recuentos del radiofármaco (que afectan al cálculo del índice H/CL) o imitando la captación miocárdica. Para evitar esto, desde julio del 2021 es obligatoria la adquisición de un SPECT/TC cardíaco que complemente a

la gammagrafía, al permitir la visualización directa del radiofármaco a nivel del miocardio (16) (19).

- El infarto agudo o subagudo del miocardio genera captación cardíaca focal, por lo que no debería realizarse un estudio gammagráfico en dicho entorno (16).
- Otras formas raras de amiloidosis cardíaca, incluyendo la apolipoproteína A1 hereditaria, en cuyo caso se debe recurrir a la realización de una biopsia cardíaca para confirmar el diagnóstico (16).

Por el contrario, las principales causas de falsos negativos son:

- Etapa inicial/temprana de la enfermedad: escaso infiltrado amiloide en el miocardio, por lo que la intensidad de captación del radiofármaco se encuentra por debajo del umbral diagnóstico. Habría que recurrir a la realización de una biopsia endomiocárdica para confirmar, si la sospecha clínica es elevada (16).
- Ciertas mutaciones patógenas de la TTR, incluyendo Phe64Leu y Val30Met: Se ha observado que cursan con compromiso cardíaco típico por ecocardiografía, pero resultados negativos en la gammagrafía cardíaca. En estos casos sería de utilidad la realización de estudios genéticos de la TTR ante una alta sospecha clínica y corroboración histológica (16).

1.3.4. Pronóstico

La supervivencia de la AC, suele ser más pobre en los pacientes con AC-AL (6 a 12 meses) que en aquellos con AC-ATTR (3 a 5 años), si bien ambas formas se asocian a una alta morbilidad y mortalidad de la enfermedad (24) (25).

Históricamente, el principal órgano afectado y el número de órganos implicados han sido los parámetros utilizados para estadificar a los pacientes con amiloidosis, por considerarse la afectación del corazón un factor pronóstico importante y un determinante en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo; identificar el número y/o los tipos de órganos

afectados por los depósitos amiloides es una actividad desafiante y llena de subjetividad (25) (34).

Es por ello que, en la actualidad, se han propuesto diferentes métodos que permiten realizar una estadificación pronóstica de los pacientes portadores de los dos tipos principales de AC (AL y ATTR); basados en puntuaciones según biomarcadores multiparamétricos. Es de destacar, que el impacto pronóstico de cualquier cambio en las puntuaciones durante el seguimiento aún no ha sido validado (18).

1.3.4.1. Pronóstico de AC-AL:

La amiloidosis por AL es la de peor pronóstico de todos los tipos de amiloidosis sistémica, al mostrar un compromiso rápidamente progresivo en su historia natural, con una mortalidad cercana al 80% en dos años. Si no se instaura un tratamiento adecuado, el pronóstico es sombrío, con una mediana de supervivencia aproximada de 6 a 8 meses desde el inicio de la insuficiencia cardíaca, como consecuencia de la toxicidad generada por las cadenas ligeras libres en sangre y/o la afectación de los órganos por el depósito de fibrillas amiloides; representando la afectación cardíaca, un importante predictor del tiempo de supervivencia (35) (36).

Incluso con las terapias actuales, la mortalidad de los pacientes catalogados de alto riesgo con biomarcadores cardíacos elevados, supera el 40% un año después del diagnóstico (37).

El primer sistema de estadificación para la AC-AL fue desarrollado por la Clínica de Mayo en el año 2004 (34), basado en una combinación de dos biomarcadores cardíacos séricos denominados NT-proBNP y troponina T, cuyos puntos de corte establecidos fueron $<322\text{ng/L}$ y $<0,035\text{ug/L}$ respectivamente. Se definieron tres estadios pronósticos; I (riesgo bajo) cuando ambos biomarcadores están por debajo del valor umbral, II (riesgo intermedio) cuando uno de los dos está elevado y III (riesgo alto) cuando ambos están elevados. La mediana de supervivencia estimada para los tres grupos fue de 26,4, 10,5 y 3,5 meses respectivamente (34) (38).

Posteriormente, un nuevo sistema de estadificación fue desarrollado y validado igualmente por la Clínica de Mayo en el año 2012 (39), siendo el

más empleado en la actualidad. Consta de tres parámetros: diferencia de CLL kappa-lambda (18mg/dl), troponina T (0,025ng/ml) y NT-proBNP (1800pg/ml); catalogando a los pacientes en cuatro grupos: I (ningún parámetro alterado), II (1 parámetro alterado), III (2 parámetros alterados) y IV (todos los parámetros alterados). Las medianas de supervivencia fueron de 94, 40, 14 y 6 meses respectivamente (**ver tabla V**) (14) (35) (38).

Tabla V. Sistema de estadificación pronóstica establecido por la Clínica de Mayo para la AC-AL (2012) (18) (39). Elaboración propia.

Estadio según biomarcadores (Diferencia kappa-lambda 18mg/dl, NT-proBNP 1800pg/ml y Troponina T 0,025ng/ml)	Supervivencia a los 5 años	Mediana de supervivencia
Estadio I (ningún parámetro alterado)	68%	94 meses
Estadio II (1 parámetro alterado)	60%	40 meses
Estadio III (2 parámetros alterados)	28%	14 meses
Estadio IV (3 parámetros alterados)	14%	6 meses

1.3.4.2. Pronóstico de AC-ATTR:

En la AC-ATTR, existen menos datos sobre el papel que desempeñan los distintos biomarcadores cardíacos (NT-proBNP y troponina) en el pronóstico de la enfermedad, que en la AC-AL. Los valores séricos del NT-proBNP tienden a ser más bajos, reflejando la existencia de dos mecanismos fisiopatológicos distintos en estas entidades. Por un lado, está la toxicidad generada por las cadenas ligeras libres en sangre en la AC-AL y por otro, el daño inducido por protofilamentos en la AC-ATTR (4).

En la actualidad, existen dos sistemas de estadificación pronóstica ampliamente aceptados para los pacientes con AC-ATTR. El primero, diseñado por la Clínica de Mayo (40), es aplicable sólo a aquellos pacientes diagnosticados de AC-ATTRwt, mientras que el segundo, desarrollado

por el Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido (41), puede emplearse tanto en la AC-ATTRwt como en la AC-ATTRv.

El sistema diseñado por la Clínica de Mayo utiliza los mismos estadios (I al III) descritos en mayo del 2004 para la AC-AL; sin embargo, el punto de corte establecido para cada biomarcador es distinto (más elevado): NT-proBNP (3000pg/ml) y troponina T (0,05ng/ml). Al igual que en la AC-AL, definen la progresión de la enfermedad como estadio I cuando ambos valores están por debajo del punto de corte, estadio II cuando cualquiera de los valores está por encima del punto de corte y estadio III cuando ambos valores están por encima del punto de corte. Mencionar, que las medianas de supervivencia global con este sistema de estadificación fueron de 66, 40 y 20 meses respectivamente (**ver tabla VI**) (38) (18).

Por su parte, el sistema elaborado por el Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido, se basa en niveles de NT-proBNP >3000pg/ml y un filtrado glomerular estimado (FGe) <45mL/min/1,73m² (mediante fórmula MDRD). Clasifican a los pacientes en tres grupos, definiendo el estadio I cuando ningún parámetro está alterado, estadio II cuando uno de ellos está alterado y III cuando ambos parámetros están alterados. Se determinó que la mediana de supervivencia global para los pacientes con AC-ATTR clasificados con este sistema de estadificación fue, 69, 47 y 24 meses respectivamente (**ver tabla VI**) (18) (22) (38).

Tabla VI. Sistemas de estadificación pronóstica conocidos para la AC-ATTR. El de la Clínica de Mayo aplicable únicamente en AC-ATTRwt y el del Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido para la AC-ATTRwt y AC-ATTRv (18). Elaboración propia.

Sistemas de estadificación pronóstica	Estadios	Supervivencia a los 4 años	Mediana de supervivencia
Clínica de Mayo (NT-proBNP >3000pg/ml y Troponina T >0,05ng/ml)	Estadio I (ningún parámetro alterado)	57%	66 meses
	Estadio II (1 parámetro alterado)	42%	40 meses
	Estadio III (2 parámetros alterados)	18%	20 meses

Sistemas de estadificación pronóstica	Estadios	Supervivencia a los 4 años	Mediana de supervivencia
Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido (NT-proBNP >3000pg/mL y FGe <45mL/min/1,73m ²)	Estadio I (ningún parámetro alterado)		69 meses
	Estadio II (1 parámetro alterado)		47 meses
	Estadio III (2 parámetros alterados)		24 meses

1.3.5. Tratamiento de la AC

El manejo de los pacientes con AC, se basa en un enfoque integral que involucra dos áreas de interés: a) tratamiento y prevención de las complicaciones, que se caracteriza por el tratamiento de la IC, el manejo de las arritmias y trastornos de conducción, y la evaluación para trasplante cardíaco; y b) tratamiento específico, que busca detener o retrasar el depósito de las fibrillas amiloides en el miocardio (18) (42).

1.3.5.1. Tratamiento y prevención de las complicaciones:

1.3.5.1.1. Insuficiencia cardíaca:

El abordaje general de los pacientes con AC y síntomas de IC, abarca inicialmente una serie de medidas higiénico-dietéticas, que incluyen: una dieta baja en sal (<2 g/día), control del peso diario y la monitorización de los líquidos ingeridos (<1,5 L/día) y eliminados; que permita mantener la euvolemia y guiar el tratamiento con diuréticos (14) (22) (42).

Se considera que la combinación de diuréticos de asa y un antagonista de la aldosterona, es el enfoque más eficaz en el tratamiento de la IC por AC; sin embargo, el equilibrio entre ellos representa un desafío, debido a que estos pacientes dependen en gran medida de la precarga (42) (37).

A pesar de que las guías actuales de insuficiencia cardíaca recomiendan la terapia con bloqueo neurohormonal en pacientes con esta afección y fracción de eyección reducida, independientemente de su etiología, el tratamiento de la IC causada por la AC plantea algunas preocupaciones respecto a los posibles efectos secundarios o perjudiciales que pueda

producir dicho bloqueo neurohormonal en estos pacientes (42). En general, se sabe que los pacientes con AC no toleran bien otras terapias recomendadas para la insuficiencia cardíaca; de hecho, su empleo puede deteriorar la situación clínica de éstos o ser mal tolerados dada la fisiopatología de la amiloidosis y la taquicardia compensadora que mantiene el gasto en esta enfermedad. En el caso de los betabloqueantes, conocemos que previenen el aumento de la frecuencia cardíaca que fisiológicamente compensa la disminución del volumen sistólico, hecho reflejado en un estudio que demostró un peor pronóstico en pacientes con AC-ATTRv tratados con betabloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), siendo neutro el efecto en pacientes con AC-ATTRwt. Por su parte, los IECAs y los antagonistas de los receptores de angiotensina, puede causar hipotensión sintomática y exacerbar una insuficiencia renal concomitante; los bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos pueden unirse a las fibrillas de amiloide y provocar un bloqueo cardíaco y shock, mientras que la digoxina se ha relacionado con disritmia y muerte súbita, aunque, recientemente se ha demostrado que posiblemente sea segura en bajas dosis y con un control cuidadoso. (22) (37).

1.3.5.1.2. *Fibrilación Auricular:*

En los pacientes con amiloidosis cardíaca, el manejo de la FA representa un reto en la práctica clínica, donde la decisión entre controlar el ritmo o controlar la frecuencia cardíaca, debe ser individualizado, ya que, en los estudios publicados hasta ahora, no existen diferencias en la supervivencia entre pacientes con ritmo sinusal frente a pacientes con FA (22).

Para el control del ritmo, la amiodarona es considerada el agente de elección, dada su eficacia con un mínimo efecto inotrópico negativo. Por su parte, la cardioversión eléctrica (CVE), ha mostrado una tasa de éxito y recurrencia de la FA similar en pacientes con AC y sin AC. Sin embargo, los pacientes con amiloidosis presentan más complicaciones relacionadas con el procedimiento (22) (42).

Varios estudios han demostrado la existencia de una elevada frecuencia de trombos en la aurícula izquierda de pacientes con AC a pesar de

recibir tratamiento anticoagulante, por lo que se recomienda realizar un ecocardiograma transesofágico (ETE) previo a la CVE de la FA, para excluir la presencia de trombos (14) (42).

Una vez confirmada la presencia de FA en pacientes con AC, debe iniciarse la terapia anticoagulante independientemente de su puntuación CHADS₂-VASc, debido al elevado riesgo de trombosis intracardíaca en estos pacientes. Asimismo, la anticoagulación debe ser considerada de forma individualizada, en pacientes con ritmo sinusal que presenten dilatación auricular o bajas velocidades auriculares en el patrón transmitral (14) (22) (42).

Mencionar, que no existen estudios comparativos entre la warfarina y los anticoagulantes no antagonistas de la vitamina K orales (NOACs), por lo que son usados de forma indistinta (14) (43).

Finalmente, dada la naturaleza difusa de la infiltración amiloide en las aurículas y la alta tasa de arritmias recurrentes, la decisión de realizar una ablación debe individualizarse según las preferencias del paciente y la gravedad de los síntomas.

1.3.5.1.3. *Trastornos de la conducción:*

Los trastornos de la conducción cardíaca son comunes en pacientes con amiloidosis, principalmente en aquellos con AC-ATTR, debido a la edad avanzada de los individuos afectados respecto a la AC-AL (14).

Actualmente, no existen guías para la indicación o momento óptimo para la implantación profiláctica de marcapasos. Sin embargo, en pacientes con bradiarritmias potencialmente mortales o síntomas como síncope y mareos, la indicación debe seguir las guías vigentes (14) (42).

El uso de MP puede proporcionar alivio sintomático, pero no hay evidencia de que reduzcan la mortalidad. Por el contrario, la necesidad de un MP, es considerada un indicador de enfermedad avanzada asociada a peor pronóstico (14) (42).

Dado que la causa de muerte en estos pacientes suele ser una bradicardia profunda o actividad eléctrica sin pulso, tampoco se ha demostrado que la colocación de un desfibrilador intracardíaco mejore la

supervivencia. Por lo tanto, los riesgos asociados a la colocación de un desfibrilador intracardíaco pueden superar los beneficios (22) (42).

Las guías europeas actuales recomiendan que se considere un desfibrilador automático implantable (DAI) para la prevención secundaria en pacientes con AC-AL o AC-ATTRv y arritmias ventriculares que causan inestabilidad hemodinámica, y se espere que sobrevivan más de 1 año con buen estado funcional (clase IIa, nivel de evidencia C) (37).

Con respecto a la terapia de resincronización cardíaca (TRC), es poca la evidencia que apoya esta indicación en pacientes con amiloidosis cardíaca (42). La estimulación del ventrículo derecho (VD), que se indica con frecuencia en pacientes con amiloidosis, puede agravar su insuficiencia cardíaca (clase funcional) y la función del ventrículo izquierdo (37).

1.3.5.1.4. Trasplante cardíaco:

Según las guías de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco y Pulmonar (ISHLT) del 2016, existen tres indicaciones/recomendaciones para trasplante cardíaco ortotópico (TCO) en pacientes con AC (44) (45):

- Pacientes seleccionados con IC debido a AC-AL, que no son candidatos para terapias específicas de la enfermedad debido al compromiso cardiovascular: Pueden ser considerados para TCO en centros experimentados con colaboraciones establecidas entre equipos cardiovasculares y de hematología. Mencionar, que el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TACMH) debe planificarse tan pronto como sea clínicamente factible después de la recuperación del TCO.
- Pacientes con AC-ATTR que afecta al corazón: Los pacientes con amiloidosis cardíaca ATTRv deben ser considerados para un trasplante combinado de corazón e hígado en centros experimentados. Se ha demostrado que el trasplante hepático previene la progresión de la enfermedad, modificando especialmente el desarrollo de neuropatía periférica en pacientes con la mutación Val30Met.

- La afectación de órganos extracardíacos por depósitos amiloides, debe evaluarse cuidadosamente al considerar pacientes con AC-AL para TCO/TACMH secuencial o pacientes con AC-ATTR para TCO sólo o combinado con trasplante hepático. Es importante tener en cuenta que la disfunción severa de órganos extracardíacos por depósitos amiloides, debe considerarse una contraindicación para proceder con TCO (42).

Aunque la experiencia con el trasplante cardíaco en la AC-AL es limitada en comparación con otras patologías; los datos publicados en Estados Unidos demostraron que la supervivencia posterior al trasplante de corazón es del 89% durante el primer año y del 76% a los cinco años (42). Asimismo, en varios estudios realizados en cohortes pequeñas, se determinó que la supervivencia a los cinco años después del TCO para AC-AL y AC-ATTR osciló entre un 20% a un 80% y un 60% a un 100%, respectivamente (14).

1.3.5.2. Tratamiento específico:

1.3.5.2.1. *Amiloidosis por cadenas ligeras de inmunoglobulinas:*

Los pacientes con AC-AL requieren de un equipo multidisciplinar para el manejo específico de esta enfermedad, en el que participen especialistas en Oncohematología y Cardiología. Las opciones terapéuticas disponibles actualmente, incluyen el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas y la terapia de células antiplasmáticas; dependiendo del enfoque terapéutico de la evaluación del riesgo, que se define en muchas circunstancias por el grado de compromiso cardíaco (14) (18).

Entre los agentes anticélulas plasmáticas, se incluyen: agentes alquilantes (melfalán y ciclofosfamida), inhibidores del proteosoma (bortezomib o caflizomib), inmunomoduladores (lenalidomida y pomalidomida) y anticuerpos monoclonales contra antígenos de superficie de células plasmáticas (daratumumab) (14). De estos, la primera línea de tratamiento

empleada durante varios años en la AC-AL, fue la combinación de un agente alquilante con un esteroide (dexametasona) (45).

Con el descubrimiento de los inhibidores del proteosoma, como el bortezomib, se revolucionó el tratamiento de esta patología al lograr respuestas hematológicas rápidas. Es por ello, que el tratamiento de primera línea más utilizado en la actualidad está representado por una combinación de tres fármacos: ciclofosfamida, bortezomib y dexametasona (CyBorD), cuya tasa de respuesta hematológica general demostrada en 230 pacientes con AC-AL fue del 60%, logrando RC el 23% de los mismos, demostrando ser un régimen de tratamiento eficaz, que mejora la supervivencia de estos pacientes (45).

Otros inhibidores del proteosoma empleados en la AC-AL son el carfizomib, fármaco de segunda generación, que se considera una opción de tratamiento inicial efectiva solo en pacientes con AC-AL con afectación neurológica, pero sin afectación cardíaca o renal grave; y el Ixazomib, primer inhibidor de segunda generación disponible por vía oral (45).

Los agentes inmunomoduladores, que incluyen talidomida, lenalidomida y pomalidomida, han mostrado beneficios significativos en pacientes con amiloidosis AL refractaria, al reducir la resistencia a los agentes alquilantes. Respecto a la inmunoterapia, el daratumumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ humano que se dirige al antígeno de superficie CD38 de las células plasmáticas y que elimina eficazmente las células plasmáticas clonales por medio de tres mecanismos conocidos como, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, citotoxicidad dependiente del complemento y apoptosis a través de enlaces cruzados (45).

Según los resultados del estudio ANDROMEDA de fase III, agregar daratumumab subcutáneo al tratamiento con CyBorD, resultó en respuestas hematológicas más profundas y rápidas, y mejores resultados clínicos en comparación con CyBorD solo, en pacientes con AC-AL recién diagnosticada (45).

En la actualidad, la combinación de dosis altas de Melfalan seguido del TACMH, está limitado a aquellos pacientes que cumplen con una serie de criterios, como: edad ≤ 70 años, FEVI $\geq 40\%$ (mejor si es $\geq 50\%$), puntuación ECOG/OMS ≤ 2 , clase NYHA I-II, niveles normales de troponina, presión arterial sistólica ≥ 90 mmHg (mejor si ≥ 100 mmHg)

y depuración de creatinina $\geq 30\text{ml/min}$; ya que permiten asegurar una buena tolerancia al tratamiento, con una mediana de supervivencia general de 10 años (14) (18) (46).

1.3.5.2.2. Amiloidosis por transtirretina:

Cada vez son más las opciones terapéuticas novedosas, efectivas y específicas, disponibles para AC-ATTRwt y AC-ATTRv (**ver figura 6**) (18). Estas, actúan en varios niveles desde la síntesis hasta la deposición de los depósitos amiloides (45), retrasando o deteniendo la progresión de la miocardiopatía (42). Los objetivos para las terapias modificadoras de la enfermedad en la amiloidosis cardíaca incluyen el silenciamiento de la TTR, la estabilización de la TTR y la degradación de la TTR (**ver figura 7**). Los estabilizadores se unen al tetrámero de TTR y evitan el plegamiento incorrecto y, por lo tanto, la deposición de fibrillas de amiloide; los silenciadores tienen como objetivo la síntesis hepática de TTR y los degradadores la eliminación de las fibrillas de amiloide de los tejidos (15) (18) (42).

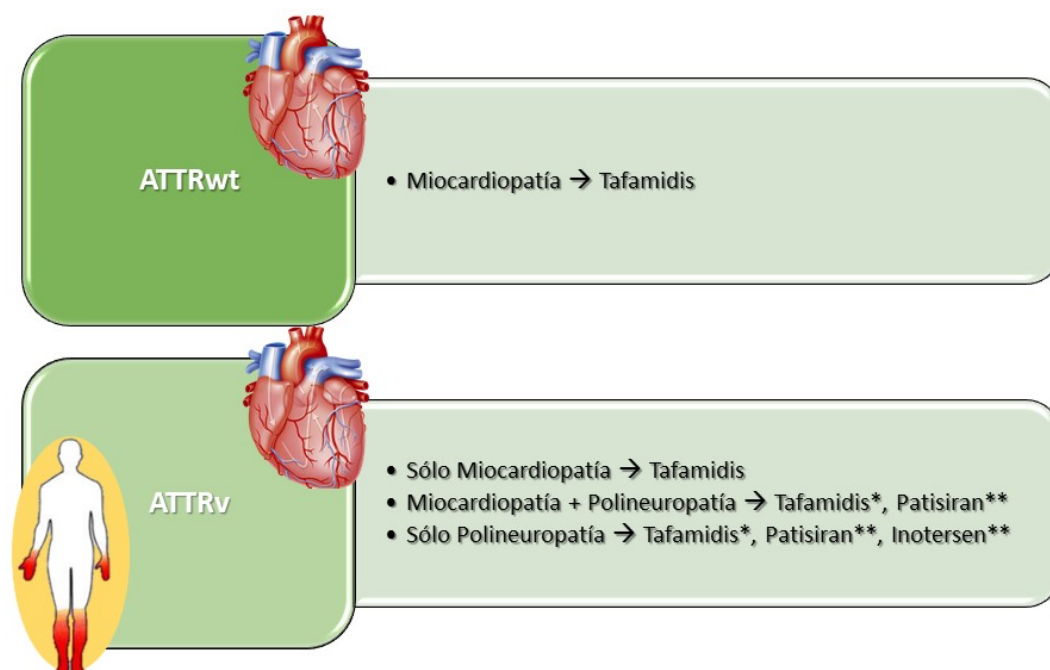


Figura 6. Alternativas terapéuticas en la amiloidosis cardíaca por transtirretina (AC-ATTRwt y AC-ATTRv). Modificado de García-Pavia, P y cols. (18).

Silenciadores de la TTR:

Los fármacos pertenecientes al grupo de los silenciadores de la TTR (TTRv y TTRwt), actúan a nivel de la síntesis hepática de esta proteína, inhibiéndola mediante la degradación de su ARNm. Los principales agentes que conforman este grupo de medicamentos son: el patisiran; un ARN pequeño de interferencia o silenciador (siARN) administrado por vía intravenosa, y el inotersen, un oligonucleótido antisentido administrado por vía subcutánea. Ambas terapias resultan en una disminución >85% de la concentración de la proteína TTR circulante (45) (42) y han sido aprobadas para el tratamiento de la polineuropatía por ATTRv después de demostrar su eficacia en ensayos neurológicos aleatorizados controlados con placebo (18).

Aunque no se ha demostrado explícitamente, existe evidencia de que los silenciadores de la TTR pueden tener efectos cardíacos beneficiosos. Los ensayos para evaluar la eficacia de estos fármacos en la AC-ATTR están aún en curso: APOLLO- B (evalúa patisiran en pacientes con AC-ATTR), un estudio abierto de 24 meses sobre la tolerabilidad y eficacia de inotersen en la AC-ATTR, HELIOS-B (estudio para evaluar Vutrisiran en pacientes con AC-ATTR) y CARDIO-TTRansform (estudio para evaluar la eficacia y seguridad de AKCEATTR-LRx en participantes con AC-ATTR); éstos darán una respuesta definitiva sobre el papel de los silenciadores genéticos en la AC-ATTR (15) (22).

Estabilizadores de la TTR:

Los estabilizadores actúan uniéndose a la proteína TTR tetramérica, inhibiendo su disociación y por tanto la formación de monómeros de TTR amiloidogénicos mal plegados. Existen tres opciones terapéuticas dentro de este grupo:

- Tafamidis: Un estabilizador selectivo de TTR, derivado del benzoxazol que carece de actividad antiinflamatoria no esteroidea. Se une específicamente al sitio de unión de la tiroxina en el tetrámero de TTR, evitando su degradación a dímeros y por

tanto impidiendo el inicio de la cascada amiloidogénica. Se administra por vía oral y ha sido aprobado para el tratamiento de la polineuropatía amiloide familiar en etapa 1 en Europa y Japón. Actualmente, el tafamidis es la única terapia específica modificadora de la enfermedad aprobada para la AC-ATTR en Europa y EE. UU (22) (37).

- Diflunisal: Fármaco antiinflamatorio no esteroideo, que se une in vitro al sitio de unión de la tiroxina en la TTR, estabilizando cinéticamente a los tetrámeros de esta proteína (37). En un ensayo aleatorizado de pacientes con amiloidosis ATTRv y polineuropatía, el diflunisal se asoció con una progresión reducida de la polineuropatía. No hay ensayos controlados de diflunisal en pacientes con AC-ATTR, aunque los análisis retrospectivos de un solo centro demuestran seguridad y tolerabilidad, sugiriendo eficacia (14) (15).
- AG10: Estabilizador de la TTR que se une al tetrámero e imita una mutación TTR protectora (Thr119Met), proporcionando una estabilización natural de la TTR para prevenir la formación y el depósito de fibrillas de amiloide (15) (45).

En general, se puede decir que el tafamidis debe considerarse el agente de elección en pacientes con AC-ATTR con una expectativa de supervivencia razonable, mientras que el patisiran podría considerarse en pacientes con amiloidosis ATTRv con compromiso cardíaco, en quienes se prescriben silenciadores debido a una enfermedad neurológica sintomática (18).

Degradadores/resorción de TTR

El aclaramiento de la TTR tiene como objetivo la eliminación de las fibrillas de amiloide de los tejidos. Estudios preclínicos demostraron que la doxiciclina combinada con ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA), eliminaba los depósitos de amiloide. Sin embargo, pequeños estudios abiertos demostraron una alta incidencia de efectos secundarios con resultados contradictorios sobre su eficacia. El polifenol galato de

epigallocateína, la catequina más abundante en el té verde, se puede utilizar para la prevención y tratamiento de enfermedades que involucran formación de fibrillas de amiloide, porque se une a la TTR soluble e inhibe la agregación de oligómeros y la formación de fibrillas de amiloides; pero hay poca evidencia de sus beneficios. Se están investigando otros agentes, incluidos los anticuerpos monoclonales como el PRX004, dirigidos a un epítipo particular de ATTR, a veces denominados degradadores o extractores y que teóricamente pueden revertir la enfermedad al activar la eliminación mediada por macrófagos de las fibrillas de amiloide ya depositadas. Dichos agentes se encuentran en ensayos de fase temprana con una eficacia aún incierta (14) (15) (45).

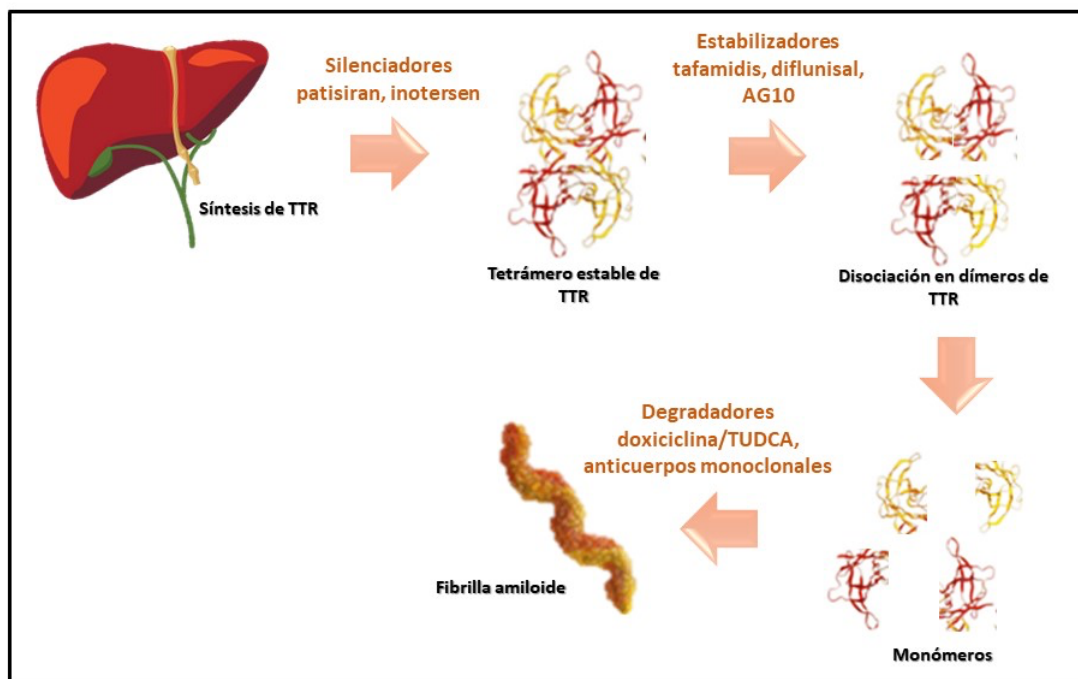


Figura 7. Tratamiento específico de la AC por depósitos de transtirretina. Silenciadores (patisiran, inotersen): inhiben la síntesis de la TTR. Estabilizadores (tafamidis, diflunisal, AG10): estabilizan la TTR impidiendo su disociación. Degradadores (doxiciclina/TUDCA, anticuerpos monoclonales): buscan eliminar los depósitos amiloides de los tejidos. Elaboración propia.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

A pesar de los grandes avances obtenidos en las pruebas de imagen diagnósticas no invasivas de la amiloidosis cardíaca, aún hay varios aspectos que merecen especial atención. A continuación, se describen las hipótesis y objetivos que sustentan los trabajos desarrollados a lo largo de los siguientes apartados de esta Tesis Doctoral.

Sección 4.1. PAPEL DE LA GAMMAGRAFÍA CON ^{99m}Tc -DPD EN EL DIAGNÓSTICO DE LA AC. Se presentan dos estudios retrospectivos, tratando el primero (A) de ellos sobre las mejoras que se pueden aplicar en los métodos de interpretación gammagráfica, con la finalidad de incrementar su rentabilidad diagnóstica; mientras que el segundo (B), plantea las ventajas de la adquisición conjunta de imágenes gammagráficas planares y SPECT cardíaco, tanto en el diagnóstico como en la estimación de la carga amiloide.

A. Métodos de interpretación de la gammagrafía.

Actualmente, la obtención de un diagnóstico definitivo de AC de forma precoz sigue planteando dificultades, como consecuencia de las limitaciones existentes en los métodos de interpretación de la imagen gammagráfica y, por tanto, de los distintos escenarios clínicos que se pueden presentar en el algoritmo diagnóstico no invasivo, siendo catalogados como indeterminados o no concluyentes un porcentaje significativo de pacientes. Ello supone, la necesidad de perfeccionar los métodos de interpretación gammagráfica existente y/o crear nuevos que permitan agilizar el proceso diagnóstico.

Hipótesis

- Es posible mejorar la rentabilidad diagnóstica del actual algoritmo diagnóstico no invasivo diseñado para la AC, modificando el punto de corte de métodos de interpretación gammagráfica ya existentes (índice C/HC) y desarrollando nuevos, que permitan disminuir el porcentaje de pacientes que resultan catalogados como indeterminados o no concluyentes.

Objetivos:

- Determinar la rentabilidad diagnóstica de la gammagrafía con 99mTc-DPD en el diagnóstico no invasivo de la AC.
- Validación de un punto de corte más eficaz para el índice C/HC, en la interpretación de las imágenes gammagráficas adquiridas a las 3 horas posterior a la inyección de 99mTc-DPD.
- Desarrollo de un método de interpretación cuantitativo, que complemente a la escala visual de Perugini, para aumentar su objetividad y reducir la variabilidad inter-observador.

B. Uso de la SPECT como complemento de la gammagrafía y herramienta de cuantificación de la carga amiloide.

Recientemente, se estableció el uso de la SPECT cardíaca como requisito indispensable en el algoritmo diagnóstico no invasivo de la AC, en todos aquellos pacientes que presenten algún grado de captación cardíaca en la imagen gammagráfica planar; por permitir la visualización directa del radiofármaco (99mTc-DPD) en el miocardio. Asimismo, se ha sugerido su potencial papel para generar información cuantitativa confiable sobre la carga de amiloide cardíaco, requerida con prontitud para monitorear la progresión de la enfermedad y la respuesta a nuevos tratamientos, convirtiéndose en el principal objetivo de los actuales estudios sobre AC.

Hipótesis:

- El uso rutinario de la SPECT como parte del algoritmo diagnóstico no invasivo de la AC, podría reducir los resultados falsos positivos de la imagen gammagráfica planar, así como permitir la cuantificación de la carga amiloide en el miocardio, necesaria para el seguimiento de la enfermedad.

Objetivos:

- Determinar el valor añadido de la SPECT cardíaca en el algoritmo diagnóstico de la AC.
- Explorar nuevos métodos de cuantificación de la captación de ^{99m}Tc -DPD en la imagen planar y SPECT cardíaca, y su posible implicación en el pronóstico de esta enfermedad.
- Validación de un método de cuantificación de la carga amiloide propuesto por Lofbacka y cols.
- Comparar la carga amiloide con los grados pronósticos de la enfermedad según biomarcadores cardíacos.

Sección 4.2. VENTAJAS DE LA GAMMAGRAFÍA CON ^{99m}Tc -DPD FRENTE A LAS PRUEBAS ESTRUCTURALES (ECOCARDIOGRAMA Y RMC). Se presenta un estudio retrospectivo centrado en comparar la rentabilidad diagnóstica de la gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD con la del ecocardiograma y la RMC. Asimismo, se busca validar el “IWT score” desarrollado en un estudio multicéntrico y correlacionar sus variables con los biomarcadores pronósticos.

Hipótesis:

- La gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD cuenta con una serie de características y ventajas que le permiten seguir siendo la prueba central en el diagnóstico no invasivo de la AC-ATTR, incluso al ser contrastada con las pruebas de imagen estructural.

Objetivos:

- Definir un perfil clínico y demográfico de los pacientes con amiloidosis cardíaca por ATTR.
- Valoración de la AC mediante técnicas de imagen multimodal.
- Determinar la rentabilidad diagnóstica de la gammagrafía con ^{99m}Tc-DPD y las pruebas estructurales (ecocardiograma y RMC) en el diagnóstico no invasivo de la AC.
- Comparar la gammagrafía con ^{99m}Tc-DPD con las diferentes técnicas de imagen estructural (ecocardiograma y RMC).
- Validar el “IWT *score*” en el diagnóstico no invasivo de la AC-ATTR.
- Correlacionar los parámetros ecocardiográficos con los biomarcadores cardíacos.

MATERIALES Y MÉTODOS

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de tres estudios retrospectivos, aprobados por el Comité de Ética de Investigación de Santiago-Lugo, en los que se evaluaron las características clínico-patológicas de la población con AC-ATTR, la rentabilidad diagnóstica de las pruebas de imagen funcional (gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD y SPECT/TC) en el diagnóstico de dicha patología y las posibles ventajas de éstas respecto a las pruebas de imagen estructural (ecocardiograma y RMC).

La información requerida para la realización de los estudios fue obtenida mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes. Los datos se extrajeron confidencialmente, de forma codificada, siendo archivados para su posterior análisis.

3.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluyeron entre los tres estudios 200 pacientes remitidos por los Servicios de Cardiología y Medicina Interna del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), con alta sospecha de amiloidosis cardíaca, durante el período comprendido entre julio del 2016 y diciembre del 2021.

Los pacientes fueron evaluados siguiendo el algoritmo diagnóstico establecido por Gillmore y cols. El diagnóstico final se estableció según las recomendaciones del Consenso Internacional de Expertos ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI (Gold estándar), combinando

datos clínicos, parámetros analíticos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y, ocasionalmente, biopsia endomiocárdica o extracardiaca.

3.2.1. Criterios de inclusión

- Se incluyeron todos los pacientes a los que se les realizó una gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD en el Servicio de Medicina Nuclear del CHUS, en el período de tiempo y procedencia reflejados en el apartado anterior, por alta sospecha de AC.

3.2.2. Criterios de exclusión

Fueron excluidos:

- Pacientes con captación cardíaca grado 2/3 en la gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD realizada por una indicación distinta a la AC (ej: cáncer próstata).
- Pacientes en los que no se disponía de imágenes SPECT. Este criterio sólo fue aplicado en la población del segundo estudio.

3.3. RECOGIDA DE INFORMACIÓN Y MANEJO DE DATOS

La participación del paciente incluyó exclusivamente la consulta de los datos en su historia clínica y la revisión de los resultados obtenidos en las pruebas de imagen realizadas.

A los pacientes incluidos en el estudio, se les realizó voluntariamente la prueba gammagráfica indicada por un médico Cardiólogo/Internista, firmando un consentimiento previo a la realización de la misma. Sin embargo; la recopilación retrospectiva de los datos necesarios para el estudio de investigación, se llevó a cabo según la DA17^a de la Ley Orgánica de Protección de Datos y Garantía de los Derechos Digitales, que establece que el estudio se realizó conforme las normas de Buena Práctica Clínica y según los postulados éticos fundamentados en la Declaración de Helsinki en su última actualización (Fortaleza 2013).

Los datos fueron recogidos por un seudonimizador. El equipo investigador se comprometió a mantener la confidencialidad de los datos y no realizar ninguna actividad de re-identificación de los mismos.

3.4. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

3.4.1. Características clínicas:

Los datos clínicos obtenidos en la historia de cada paciente incluido en el estudio fueron los siguientes: edad, sexo, tipo de AC diagnosticada y algunos antecedentes cardiovasculares como la existencia de factores de riesgo cardiovascular, ritmo cardíaco (sinusal, FA o MP), elevación de biomarcadores (troponina y pro-BNP), ingresos por IC y diagnóstico de estenosis aórtica con o sin requerimiento de TAVI.

Asimismo, se registraron datos referentes a la existencia de una posible afectación del tejido conectivo, incluyendo el diagnóstico de estenosis del canal lumbar y/o el síndrome del túnel carpiano

3.4.2. Gammagrafía y SPECT/TC con ^{99m}Tc -DPD

En el Servicio de Medicina Nuclear del CHUS se realizó un estudio gammagráfico de cuerpo entero a todos los pacientes, adquiriendo imágenes planares en proyecciones anterior y posterior (3h post-inyección), así como una SPECT/TC (sin contraste, baja dosis) centrada en la región torácica después de la inyección de una dosis promedio de $731 \pm 26 \text{ MBq}$ de ^{99m}Tc -DPD. Las imágenes se adquirieron en una gammacámara OPTIMA 640TMNM/TC con un colimador de alta resolución y baja energía, empleando para las imágenes planares una matriz de 256×1024 y duración de 15 minutos. Para las imágenes SPECT/TC, se adquirió una TC de baja dosis sin contraste, seguida de una SPECT con una rotación de cámara de 360° y matriz de 128×128 (OSEM, 3 iteraciones, 10 sub-conjuntos). Las imágenes se re-construyeron en la estación de trabajo Xeleris (GE Healthcare, España).

Posteriormente, dos médicos nucleares analizaron las imágenes a doble ciego, empleando dos métodos de interpretación en las imágenes planares: el método semi-cuantitativo (visual o de Perugini) y el cuantitativo (índice C/HC). El primero compara el grado de captación cardíaca con la ósea a nivel costal, clasificando a los pacientes en 4 grados (0 captación nula sobre el área cardíaca, 1 captación de intensidad menor al hueso, 2 captación similar a la del hueso y 3 mayor a la del hueso) y el segundo consta del cálculo de una ratio que se obtiene dividiendo el total de cuentas de una ROI dibujada sobre la región cardíaca entre el total de cuentas captadas en una ROI de similares características en el hemitórax contralateral. La prueba se consideró sugestiva de AC-ATTR cuando mostraba un grado de captación 2/3 y un índice H/CL $\geq 1,3$.

3.4.3. Ecocardiograma

Las ecocardiografías transtorácicas se realizaron con dos equipos (VividE95 de General Electric e IE33 de Phillips), siguiendo las recomendaciones de las Guías de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. Posteriormente se analizaron en una estación de trabajo con su respectivo software. Las imágenes 2D y los clips se midieron de acuerdo con las pautas de cuantificación incluidas en las directrices cardíacas europeas para mediciones ecocardiográficas. Los análisis del “speckle-tracking strain” (rastreo de marcas) se realizaron según las directrices de las Guías ASE. Los análisis de la tensión longitudinal global (GLS) y RELAPS (preservación apical relativo) del VI se obtuvieron manualmente.

Se valoró la tensión segmentaria del ventrículo izquierdo en las regiones basal, media y apical para calcular un índice que representa una relación de la tensión apical versus una combinación de tensión basal y medio-ventricular, utilizando el patrón clásico de distribución de tensión en ojo de buey; todos los estudios utilizaron el modelo de segmentación del VI de 17 segmentos. Visualmente, un patrón de preservación apical aparece como una diana roja o una “cereza” sobre un fondo más claro (rojo/azul).

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis descriptivos y estadísticos se realizaron mediante el software IBM SPSS Statistics 24. El análisis descriptivo de la población se llevó a cabo utilizando tanto variables categóricas, expresadas como percentiles, como variables continuas, expresadas con valores medios con sus desviaciones estándar. En el análisis estadístico se realizaron pruebas de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si los datos siguen una distribución normal. En el caso de que se confirme la normalidad de los datos, la comparación entre grupos se realiza mediante prueba t de Student y un análisis de varianza (ANOVA). Si no se cumple, se emplearían pruebas no paramétricas, como la prueba de Mann-Whitney U o la prueba de Kruskal-Wallis para comparaciones entre grupos. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Queremos destacar que los materiales y métodos se encuentran descritos con mayor detalle en los artículos que conforman esta Tesis, expuestos en la sección de “Resultados”.

Asimismo, y con fecha de 13/11/2021, el Comité de Ética de Investigación de Santiago-Lugo, certificó favorablemente la realización del estudio “IMAGEN MOLECULAR EN EL DIAGNÓSTICO DE LA AMILOIDOSIS CARDÍACA CON 99mTc-ÁCIDO 3,3-DIFOSFONO-1,2-PROPANODICARBOXÍLICO (99mTc-DPD)” con código de registro 2021/371 (ver APÉNDICES) e informan que cumple con los requisitos legales vigentes aplicables a los Comités de ética de investigación y que tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

Título: Enhanced quantitative method for the diagnosis of grade 1 cardiac amyloidosis in 99mTc-DPD scintigraphy.

Citación: Mallón Araujo MDC, Abou Jokh Casas E, Abou Jokh Casas C, Aguiar Fernández P, Martínez Monzonís MA, Sopeña Pérez-Argüelles B, Pubul Núñez V. Enhanced quantitative method for the diagnosis of grade 1 cardiac amyloidosis in 99mTc-DPD scintigraphy. Sci Rep. 2022 Feb 2;12(1):1740. doi: 10.1038/s41598-022-05689-8. PMID: 35110594; PMCID: PMC8810978.

Contribución de la doctoranda: Diseño del estudio, recopilación de los datos obtenidos, análisis estadístico y redacción del manuscrito.

Especificaciones de la Revista científica: Scientific Reports.

ISSN: 2045-2322.

Q1. Factor de impacto en el 2020: 4.380

JIF RANK: 17/72.

El siguiente artículo científico está publicado de forma open access. Este artículo tiene una licencia “Creative Commons Attribution 4.0 International”, que permite usar, compartir, adaptar, distribuir y reproducir en cualquier medio o formato, siempre que dé el crédito apropiado al autor(es) original(es) y a la fuente. Las imágenes u otro material de terceros en este artículo están incluidos en la licencia Creative Commons del artículo.

Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.



OPEN

Enhanced quantitative method for the diagnosis of grade 1 cardiac amyloidosis in ^{99}Tc -DPD scintigraphy

María del Carmen Mallón Araujo¹, Estephany Abou Jokh Casas^{2✉}, Charigan Abou Jokh Casas³, Pablo Aguiar Fernández⁴, María Amparo Martínez Monzonis³, Bernardo Sopeña Pérez-Argüelles⁵ & Virginia Pubul Núñez²

The lack of a standardized cut-off value in the quantitative method and an inter-observer disagreement in the evaluation of the semiquantitative score in ^{99}Tc -DPD scintigraphy leaves several patients with cardiac amyloidosis (CA) undiagnosed (grade 1 and H/CL: 1–1.49). This study aims to increase diagnostic productivity of ^{99}Tc -DPD scintigraphy in CA. This is a retrospective study of 170 patients with suspicion of CA. A total of 81 (47.6%) were classified as transthyretin CA (TTR-CA) and 9 (5.3%) as light-chain CA (LC-CA) applying the visual score. An enhanced quantitative method and cut-off point were attempted to reclassify inconclusive patients and reduce inter-observer variability. Applying the proposed quantitative method, of the 19 patients with grade 1 uptake, 2 became grade 0 (none-CA), 2 were reclassified as grade 3 (TTR-CA), and 2 were regrouped as grade 2 (1 TTR-CA and 1 LC-CA). Adjusting the quantitative method's cut-off value to 1.3, four patients previously inconclusive were reclassified as TTR-CA, the diagnosis was confirmed in 3 and rejected in 1. When a 1.3 threshold is compared to 1.5, the sensitivity increases to 94% without reducing its specificity. The quantitative method improves the visual interpretation, reclassifying doubtful cases. The optimization of the cut-off value from 1.5 to 1.3 reclassifies a higher percentage of patients as TTR-CA with a higher sensitivity without reducing its specificity.

Abbreviations

CA	Cardiac amyloidosis
LC	Light chain
TTR	Transthyretin
LC-CA	Light-chain cardiac amyloidosis
TTR-CA	Transthyretin cardiac amyloidosis
H/CL	Heart–contralateral hemithorax ratio

Cardiac amyloidosis (CA), considered until recently a rare and underdiagnosed disease, has been a known entity for more than 300 years; with an approximate incidence of 3 to 5 patients per million inhabitants per year and an average age of onset of around 65 years^{1,2}. The term amyloidosis involves a heterogeneous group of subtypes (hereditary or acquired, localized or systemic)², characterized by extracellular deposits of insoluble abnormal fibrils, which receive the pathophysiological name of amyloid deposits³. It can affect multiple organs, being the heart the second most affected in frequency (50–60%)¹.

From the thirty known amyloid proteins, only a few have cardiac involvement, being the transthyretin (TTR) and the light chain (LC), the most frequently related to the heart^{2,3}. Cardiac amyloidosis due to LC deposits is generally associated with lymphoproliferative disorders⁴ and has been considered to date the most prevalent

¹University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. ²Present address: Department of Nuclear Medicine, Santiago de Compostela University Hospital, Santiago de Compostela, Spain. ³Department of Cardiology, Santiago de Compostela University Hospital, Santiago de Compostela, Spain. ⁴Molecular Imaging and Medical Physics Group, Santiago de Compostela University Hospital, Santiago de Compostela, Spain. ⁵Department of Internal Medicine, Santiago de Compostela University Hospital, Santiago de Compostela, Spain. ✉email: Estephanyaboujokh@gmail.com

disease form in developed countries. However, due to non-invasive diagnostic tests and the progressive aging of the population, amyloidosis due to TTR deposits (TTR) has become the most frequent².

Until recently there was no specific treatment for this disease, mainly due to the need for histological tests such as an endomyocardial biopsy for its diagnosis and immunohistochemical examinations of the amyloid type. Currently, this pathology is at the center of attention, not only because of the advances in molecular imaging for its early diagnosis but also because of the recent approval of new therapeutic strategies aimed at transthyretin stabilizers in TTR-CA and chemotherapy in LC-CA. Therefore, the correct identification of the amyloid involved is vital to avoid toxic and inappropriate treatments⁴.

In 2016, Gillmore et al. published the results that allowed the design of the first diagnostic algorithm for a noninvasive diagnosis of TTR-CA, which did not require the performance of confirmatory invasive tests such as myocardial biopsy and allowed obtaining an earlier and safer diagnosis³. Thus, nowadays, ^{99m}Tc-DPD scintigraphy is known to accurately diagnose TTR-CA without cardiac biopsy⁵. For cardiac involvement assessment, various semiquantitative and quantitative methods have been proposed to differentiate TTR-CA from LC-CA. The best known and most used semiquantitative method is that of Perugini consisting of visual evaluation between cardiac and bone uptake, establishing four grades (from 0 to 3) depending on the absence of cardiac uptake or if it is less than, equal to, or greater than the bone, respectively².

The most used quantitative analysis is the one proposed by Bokhari, who defined a heart/contralateral hemithorax ratio (H/CL) comparing the total number of counts obtained from a ROI plotted on the heart (H) divided by those obtained in the contralateral chest (CL), in images acquired 1 h after the administration of ^{99m}Tc-PYP (^{99m}Tc-pyrophosphate), establishing a cut-off value for the diagnosis of TTR-CA greater than 1.5².

Based on these methods, a diagnostic algorithm declares that a visual assessment of grade 2 or 3 and a H/CL ratio ≥ 1.5 is indicative of TTR-CA, reaching a 100% specificity when associated with an absent monoclonal peak^{4,6,7}. However, the diagnosis of CA is not easy, considering that 10–30% of patients with LC-CA have a cardiac uptake of 1 or 2, and that a monoclonal spike unrelated to CA can coexist in 40–50% of patients with TTR-CA^{5,6}.

Despite diagnostic improvements, there are limitations such as the lack of a standardized cut-off point in the quantitative method and an inter-observer disagreement in the semiquantitative score, leaving a small yet critical number of patients undiagnosed, as they remain inconclusive or equivocal (visual uptake of grade 1), and therefore represent a real challenge^{2,8,9}.

This study aims to increase the diagnostic productivity of ^{99m}Tc-DPD scintigraphy in CA, focusing on reclassification patterns, mainly those included in the category of inconclusive or equivocal, through the development and validation of an additional cut-off point value in the 3 h post-administration of ^{99m}Tc-DPD, complementing the Perugini visual score to provide more diagnostic certainty when interpreting cardiac scintigraphy and improve existing quantification methods.

Materials and methods

Study population and design. This study is a retrospective work of 170 patients, from 2016 to 2020, all patients were referred by the Cardiology and Internal Medicine departments, with a high clinical suspicion of CA. A total of 81 (47.6%) were TTR-CA and 9 (5.3%) LC-CA, the final diagnosis (gold standard) was reached through the international ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMCI expert consensus recommendations, through clinical data, analytical parameters, electrocardiography, echocardiography, and sometimes cardiac or extracardiac tissue biopsy¹⁰.

From the 170 patients included in this study, 14 were submitted to biopsy confirmation. Most biopsies were performed on the heart (n: 4), followed by abdominal fat biopsy (n: 5), bone marrow (n: 4) and other locations (n: 3), also some patients were biopsied in more than one location. The results included 6 patients with TTR-CA, 2 with LC-CA, 5 with negative results and 1 with insufficient material.

The sample studied was similar to other registries, mostly consisted of men (N = 113; 66.5%) with a mean age of 78.3 ± 9.1 years. The Nuclear Medicine department performed a whole-body ^{99m}Tc-DPD scintigraphy study to all patients, acquiring images in anterior and posterior projections (3 h post-injection) and a planar oblique projection of the left anterior hemithorax in an OPTIMA 640™ NM/CT gamma camera. Also, a SPECT centered on the thoracic region was also acquired in all patients, using a 128×128 matrix, a low-energy high-resolution collimator, 15% energy window, 360 range, and CT attenuation correction. All methods were carried out in accordance with guidelines and regulations.

Informed consent was obtained from all the patients included, and the study was approved by the Ethics Committee in Clinical Research of the Santiago de Compostela University Hospital.

Diagnostic performance. *Visual score and quantitative method.* The images were analyzed double-blind by two nuclear medical observers, using two interpretation methods: the visual or Perugini semiquantitative method, and the quantitative method (heart/contralateral hemithorax ratio [H/CL]). The last one was obtained by drawing a circular ROI over the heart, then copied and mirrored over the contralateral chest; afterwards, the H/CL was obtained by dividing the total counts of the heart by the total counts in the contralateral hemithorax.

The patients were classified according to the ASNC practice points, into three groups: suggestive of TTR-CA when they presented a degree uptake of 2 or 3 or an H/CL index ≥ 1.5 ; inconclusive or equivocal with a degree 1 uptake or an H/CL index between 1 and 1.49, and not suggestive of TTR-CA with a degree of 0 uptake or an H/CL index < 1 Dorbala S et al.¹¹

Optimized cut-off point in the quantitative method. An additional quantitative method was determined and analyzed to complement the Perugini visual score, to reclassify inconclusive or equivocal patients with greater precision, and reduce the existing inter-observer variability. The reclassification consisted of a reappraisal of the

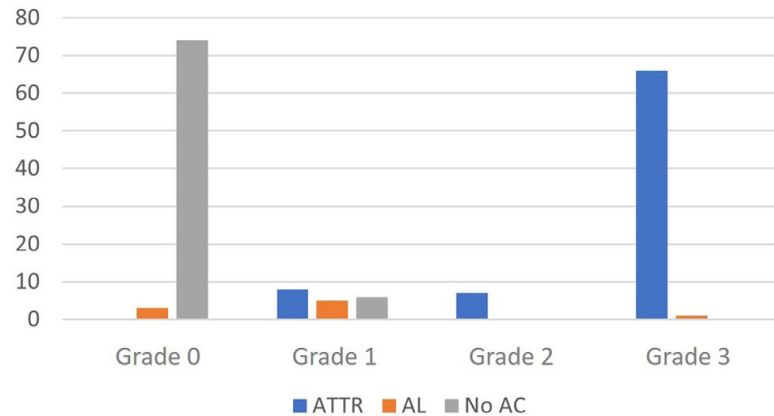


Figure 1. Relationship between the visual score and the definitive diagnosis of each patient.

diagnostic cut-offs of a well-established and well-validated scoring system, the heart to contralateral hemithorax ratio (H/CL), using the arithmetic mean and standard deviations in the study population within each Perugini grade. Finally, an additional cut-off point was sought to reclassify grade 1 CA to increase diagnostic yield and sensitivity and specificity of all methods were calculated.

Statistical analysis. The descriptive and statistical analyses were carried out using the IBM SPSS Statistics 24 software. The descriptive analysis of the population was performed using categorical variables expressed as percentages and continuous variables as mean values with standard deviations. Kolmogorov–Smirnov tests were conducted for know if the data was normally distributed. Significance statistical tests and post-hoc analyses were carried out for demonstrating statistically significant differences between individual distributions. The Kruskal–Wallis test (non-parametric test) was used for studying significant differences between quantitative values of the different Perugini visual score groups. Post-hoc analyses were used for demonstrating statistically significant differences between individual groups.

Patient consent. Patients have given their informed consent and permission to reproduce and distribute the information in this study.

Results

Visual score or semiquantitative analysis. Using the visual score proposed by Perugini for the diagnosis of CA, the patients were distributed as follows: 77 grade 0 (45.3%), 19 grade 1 (11.2%), 7 grade 2 (4.1%), and 67 grade 3 (39.4%).

When comparing this score with the final diagnosis, of the 81 (47.6%) patients with TTR-CA, 66 (81.5%) were classified as grade 3, 7 (8.6%) as grade 2, and 8 (9.9%) as grade 1. Of the 9 (5.3%) patients diagnosed with LC-CA, 5 (55.6%) were grade 1, 3 (33.3%) grade 0 and only 1 (11.1%) grade 3 (Fig. 1). In the cases where CA was ruled out, 6 (7.5%) were grade 1 and 74 (92.5%) had a grade 0 uptake (Fig. 2).

The visual score provides a sensitivity of 90% and a specificity of 99% ($p < 0.05$), considering the final clinical diagnosis (by international criteria) as the gold standard. Despite this, a considerable percentage of patients ($n: 19; 11.2\%$) remained inconclusive, from a scintigraphic point of view.

Additional quantitative method and optimized cut-off point. It is a quantitative method obtained by calculating the arithmetic mean with their respective standard deviations, extracted from H/CL indices for each Perugini grade. Kruskal Wallis test provided significant differences between individual distributions from each Perugini grade (Table 1) and subsequently identified a range of values for each degree established by the visual score helped improving diagnostic confidence and reduce interobserver variability in a statistically significant way (see Post hoc Analysis in Table 1), with a low standard deviation, ensuring a none statistically significant separation between groups (Table 1, Fig. 3).

When analyzing the results obtained with the proposed quantitative method, a more precise reclassification of patients with grade 1 uptake (inconclusive) was obtained. Thus, of the 19 patients who presented a grade 1 uptake, 2 cases became grade 0 with a final diagnosis of none-CA, 2 became grade 3 with a definitive diagnosis of TTR-CA, and two were regrouped as grade 2, of which one was finally diagnosed with TTR-CA and the other with LC-CA (Fig. 4).

H/CL ratio (≥ 1.3 suggestive of TTR-CA and < 1.3 none-CA). The proposed quantification method supports using a single cut-off value of 1.3 from the H/CL ratio classifying cases into two categories: suggestive or not

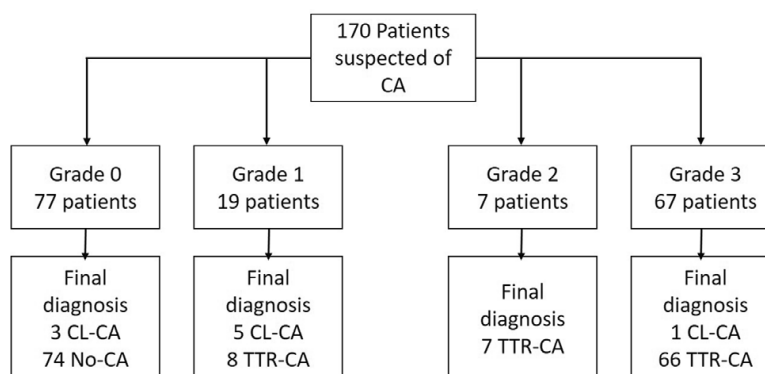


Figure 2. Patient's flow chart in this study group.

Kruskal–Wallis				
Chi-squared	129.57	p-value	<0.001	
Visual score	n	H/CL with a standard deviation	Mean rank	
Grade 0	77	0.98 ± 0.11	41.66	
Grade 1	19	1.32 ± 0.40	83.00	
Grade 2	7	1.54 ± 0.35	100.71	
Grade 3	67	2.40 ± 0.76	135.00	
Visual score	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Post-hoc analysis				
Grade 0	–	0.006	0.014	<0.001
Grade 1		–	ns	<0.001
Grade 2			–	ns
Grade 3				–

Table 1. Proposed quantitative score for the diagnosis of CA and statistical analysis. The table shows a range of values of H/CL index for each Perugini score with their respective standard deviations, with significant differences between individual distributions ($p < 0.05$). The Kruskal Wallis test provides significant differences between individual distributions from each Perugini visual score.

suggestive of TTR-CA, without inconclusive results. In terms of sensitivity and specificity, the optimization of this cut-off value reclassified four patients previously inconclusive into “suggestive of ATTR-CA”, in which the diagnosis was confirmed in 3 cases and was ruled out in one.

Table 2 shows the sensitivity and specificity values using different H/CL indices thresholds from grade 1 visual score to reclassify doubtful cases, concluding that a 1.3 threshold has the higher sensitivity (94%) without reducing its specificity ($p < 0.05$).

H/CL ratio (≥ 1.5 suggestive of TTR-CA and < 1 none-CA). The current diagnostic algorithm classifies 75 patients (44.1%) as “suggestive of TTR-CA”, of which two patients (2.7%) were finally diagnosed of LC-CA, while the remaining were consistent of TTR-CA by international criteria. Also, 45 patients (26.5%) were classified as inconclusive, of which 8 (17.8%) were TTR-CA, 4 (8.9%) LC-CA, and in the remaining 33 patients (73.3%) CA was ruled out. Finally, this method discarded CA in 50 patients (29.4%), of which 3 (6%) were eventually diagnosed with LC-CA.

H/CL ratio (1.5 vs 1.3 cut-off value). From the 45 patients classified as inconclusive with a cut-off point of 1.5, the optimized threshold of 1.3 reclassified 4 more patients as “suggestive of TTR-CA”, rejecting the diagnosis in 41 cases. A 1.5 standard threshold presented an 89% sensitivity and 98% specificity, similar to the visual/semi-quantitative evaluation. Still, when a 1.3 threshold is used, the sensitivity increases to 94% without reducing its specificity, with statistically significant differences (Fig. 5).

Quantitative method (H/CL cut-off point of 1.3) vs. semiquantitative (visual score). Using the current diagnostic algorithm for CA with a cut-off value of 1.3, the quantitative method classifies a higher per-

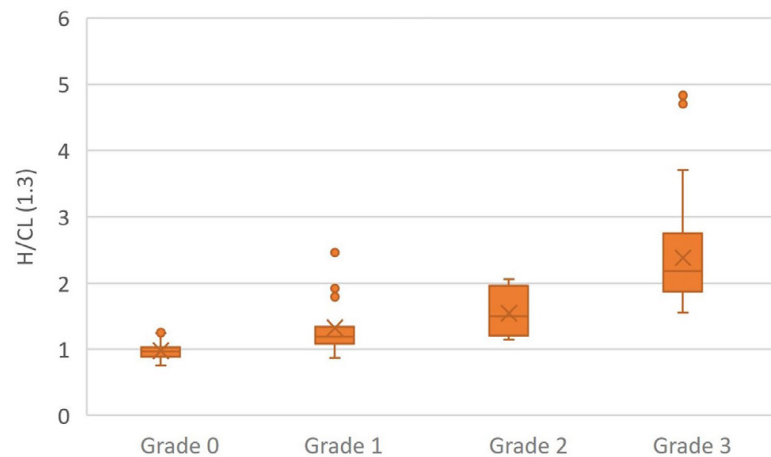


Figure 3. Ranges of values and estimated median uptake for each grade.

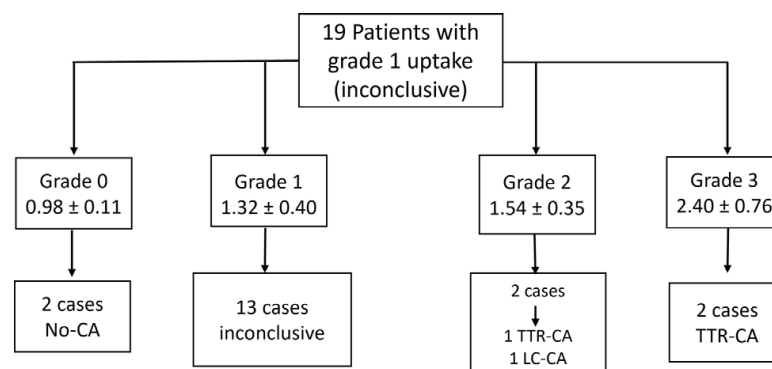


Figure 4. Reclassification of patients with grade 1 uptake with the proposed quantitative method.

		Sensitivity (%)	Specificity (%)
Visual score		90	99
Quantitative score	1.5	89	98
	1.3	94	98
	1.0	100	56

Table 2. Sensitivity and specificity for visual evaluation and quantitative evaluation using three threshold values (1.5, 1.3, and 1.0).

centage of patients as “inconclusive” ($N = 41$; 24.1%) for the semiquantitative process ($N = 19$; 11.2%); while the latter rules out the diagnosis of CA in a higher percentage of cases (45.3%) than the H/CL index (29.4%).

Both interpretation methods accurately diagnosed a similar number of TTR-CA patients. The H/CL index correctly diagnosed 76 (93.8%) patients with TTR-CA, and the visual score distributed 73 patients diagnosed with TTR-CA between grades 2 ($N = 7$; 8.6%) and 3 ($N = 66$; 81.5%) of myocardial uptake.

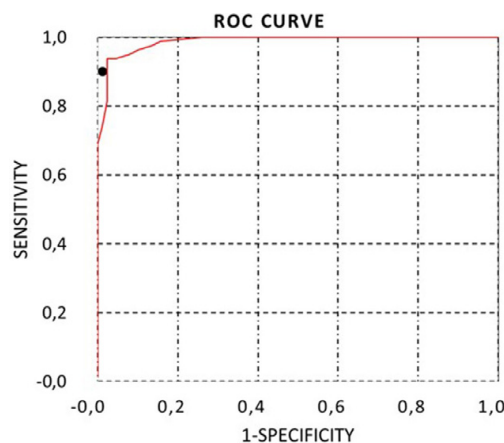


Figure 5. ROC curve of the H/CL index using a cut-off point of 1.3 to classify patients as suggestive of TTR-CA, inconclusive, or not suggestive of TTR-CA. The sensitivity and specificity of the visual evaluation have been represented with a black dot.

Discussion

While the original validation studies for the Perugini score and the H/CL ratio quoted exceptional sensitivity and specificity for the diagnosis of TTR-CA, there is a growing body of evidence that suggests that the discriminative performance of these methods of analysis of cardiac scintigraphy for TTR-CA is much worse when evaluated in “real-world” populations with a lower pre-test probability of disease than these derived populations at TTR-CA referral centers. Therefore, more patients are classified as equivocal in “real-world” populations than previously reported, and novel methods are desperately needed to refine the non-invasive diagnosis of these patients, given therapeutic advances have made earlier diagnosis more attractive.

The results of the present study show that there are more benefits obtained from the inclusion of ^{99m}Tc -DPD scintigraphy in the diagnostic algorithm for CA, achieving a correct diagnosis without the use of invasive techniques in 91.3% ($N=74$) of all patients with a definitive diagnosis of TTR-CA ($N=81$) using the visual score and 93.8% ($N=76$) according to the quantitative method ($H/CL \geq 1.3$). Likewise, it correctly ruled out CA in 92.5% and 58.8% of the cases according to the semiquantitative and quantitative methods, respectively.

The visual score determined that most patients were grade 3 TTR-CA (81.5%), while most of the LC-CA patients were grade 1 (55.6%) and grade 0 (33.3%). These results correspond with various studies comparing ^{99m}Tc -DPD scintigraphy with endomyocardial biopsy (gold standard), realizing that TTR-CA expresses great avidity for bone radiotracers, whereas LC-CA expresses minimal or no avidity for these tracers⁸.

Applying the H/CL ratio with a cut-off value of 1.5, as established in the literature, 26.5% were classified as inconclusive, posteriorly reduced to 24.1% with a 1.3 cut-off point. Considering the small number of patients classified as grade 1 in this study (a reflection of the population with CA), it is expected that this slight increase in diagnostic sensitivity provided by the threshold of 1.3, will become more significant with a larger sample. Also, these results should be tested in a prospective and independent model.

It is striking that the quantitative method classified more cases as “inconclusive” than the semiquantitative process ($N=19$; 11.1%), similar to the study by Regis et al., who states that the high proportion of inconclusive studies may be related to the lower limit of the threshold (value 1) since a significant amount of activity in the vascular pool of the cardiac cavities can lead to a H/CL index of 1 in most subjects¹².

The median cardiac uptake using the quantitative score ($H/CL \geq 1.3$) showed a directly proportional relationship with the visual method (the higher the degree, the greater the tracer’s cardiac uptake). These results agree with those of the Perugini study and differ from those obtained by Ross et al. in which the median uptake in grade 3 patients was not significantly different from grade 2 subjects or was substantially lower³.

It is probably more beneficial to use the C/HC index in the interpretation of planar images acquired at 3 h instead of 1-h post-injection (with a threshold of 1.3), since it decreases the probability of false positives as a consequence of the existence of activity in the vascular pool, cardiomegaly extending to the right of the sternum, or by other anatomical variants, and also the results show a direct relationship with the Perugini grades (higher grade higher index), increasing the degree of concordance between both methods^{4,5}.

The results obtained through the interpretation of ^{99m}Tc -DPD scintigraphy showed that the diagnosis of CA (TTR-CA or LC-CA) is not always clear from the beginning (inconclusive or equivocal studies), despite the advances obtained in the interpretation methods, and continue to suffer the subjectivity of the semiquantitative approach and the lack of a standardized cut-off point for the images acquired 3 h after the administration of ^{99m}Tc -DPD in the quantitative method.

A 1.3 cut-off is proposed as a more suitable cut-off value when calculating the H/CL ratio in scintigraphic images with ^{99m}Tc -DPD (3 h post-injection), increasing sensitivity from 89 to 94% without reducing specificity (98%). The relevance of our data relies on the fact that most published studies have a cut-off point of 1.5 in ^{99m}Tc -PyP scintigraphy after 1-h post-injection^{2,4,13}.

Likewise, this additional quantitative method may improve the interpretation obtained in the visual score, reclassifying doubtful cases (grade 1) more accurately and objectively; managing to reduce the percentage of cases classified as grade 1 by 31.5%, regrouping 2, 3, and 1 patient in the categories of non-amyloidosis, TTR-CA, and LC-CA, respectively.

Some of the limitations in this study should be noted, being a retrospective analysis in a unique medical center with a limited number of patients. Thus, it is encouraged to carry studies focused on quantification methods since the proposed cut-off was derived from the same study population in which they were evaluated but might not generalize well to other populations.

Conclusions

The correct and early classification of patients with suspicion of CA is essential for early treatment, consequently the need to establish enhanced quantification methods. The proposed quantitative method may improve visual scores interpretation, reclassifying doubtful cases (grade 1) more accurately and objectively. Furthermore, optimizing the cut-off value from 1.5 to 1.3 in the quantitative score reclassifies a higher percentage of patients as TTR-CA, with higher sensitivity without reducing its specificity.

Received: 18 July 2021; Accepted: 28 December 2021

Published online: 02 February 2022

References

- Ruiz-Mori, E. *et al.* Amiloidosis cardiaca: Reporte de un caso. *Horiz. Méd.* **18**, 81–89 (2018).
- Dorbala, S. *et al.* Recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2—Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J. Cardiol. Fail.* **25**, 854–865 (2019).
- Gillmore, J. *et al.* Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* **133**, 2404–2412 (2016).
- Ross, J. C. *et al.* Quantitation of ^{99m}Tc -DPD uptake in patients with transthyretin-related cardiac amyloidosis. *Amyloid* **25**, 203–210 (2018).
- Régis, C. *et al.* Tc-99m-pyrophosphate scintigraphy for the diagnosis of ATTR cardiac amyloidosis: Comparison of quantitative and semi-quantitative approaches. *J. Nucl. Cardiol.* **27**, 1808 (2020).
- Sharmila Dorbala, M. M. F. *et al.* ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2—Evidence base and standardized methods of imaging. *J. Cardiol. Fail.* **25**(11), e1 (2019).
- Haro-del Moral, J., Pubul-Núñez, V., Casáns-Tormo, I., Jiménez-Heffernan, A. & Ruano-Pérez, R. Gammagrafía cardíaca con ^{99m}Tc -difosfonatos en la amiloidosis cardíaca. *SEMNIM* **39**, 254–266 (2020).
- González-López, E., López-Sainza, A. & García-Pavia, P. Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. *Rev. Esp. Cardiol.* **70**, 991–1004 (2017).
- Hiroaki, K. *et al.* 2020 guideline on diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. *Circ. J.* **2020**(84), 1610–1671 (2020).
- Kittleson, M. *et al.* Cardiac amyloidosis: Evolving diagnosis and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* **142**, 7–22 (2020).
- Dorbala, S. *et al.* ^{99m}Tc -3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid (DPD) and ^{99m}Tc -hydroxymethylene diphosphonate (HMDP) imaging for transthyretin. *ASNC and EANM Cardiac Amyloidosis Practice Points* (2019).
- Ruberg, F., Grogan, M., Hanna, M., Kelly, J. & Maurer, M. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* **73**, 2872–2891 (2019).
- Bokhari, S. & Cerqueira, M. Tc-99m-PYP imaging for cardiac amyloidosis: Defining the best protocol before the flood gates burst. *J. Nucl. Cardiol.* **27**, 1816 (2020).

Author contributions

M.C.M.A., E.A.J.C. and C.A.J.C. have written the manuscript, collected the data, and performed some statistical analysis. P.A.F. processed the data and performed the statistical analysis. M.A.M.M. and B.S.P.A., contributed to the diagnosis and follow-up of the patients. V.P.N. supervised the data collection and the study design.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Correspondence and requests for materials should be addressed to E.A.J.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

www.nature.com/scientificreports/



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

Título: “Description of a different quantification method for amyloid burden (DPDload) and validation of SPECT/CT in cardiac amiloidosis”.

Citación: Mallón Araujo MDC, Abou Jokh Casas E, Abou Jokh Casas C, Aguade Bruix S, Ruibal Morell Á, Pubul Núñez V. Description of a different quantification method for amyloid burden (DPDload) and validation of SPECT/CT in cardiac amyloidosis. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed). 2023 May-Jun;42(3):171-177. doi: 10.1016/j.remnie.2023.02.005. Epub 2023 Feb 14. PMID: 36796676.

Contribución de la doctoranda: Diseño del estudio, recopilación de los datos obtenidos, análisis estadístico y redacción del manuscrito.

Especificaciones de la Revista científica: Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular.

ISSN: 2253-654X.

Q4. Factor de impacto en el 2022: 7.8

JIF RANK: 125/135.

Como autor de la revista Elsevier, tiene derecho a incluir el artículo en una tesis o disertación (siempre que no vaya a publicarse comercialmente), ya sea en su totalidad o en parte, sujeto al debido reconocimiento. No es necesario ningún permiso por escrito de Elsevier. Este derecho se extiende a la publicación de su tesis en el repositorio de su universidad, siempre que si incluye el artículo de revista publicado, esté integrado en su tesis y no se pueda descargar por separado.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2253808923000186?via%3Dihub>

Original Article

Description of a different quantification method for amyloid burden (DPDload) and validation of SPECT/CT in cardiac amyloidosis



María del Carmen Mallón Araujo^a, Estephany Abou Jokh Casas^{e,*}, Charigan Abou Jokh Casas^c,
Santiago Aguade Bruix^d, Álvaro Ruibal Morell^b, Virginia Pubul Núñez^b

^a Nuclear Medicine Physician, University of Santiago de Compostela, 15703 Spain

^b Nuclear Medicine Department, Santiago de Compostela University Hospital, 15706 Spain

^c Cardiology Department, Lucas Augusti University Hospital, 27003 Spain

^d Nuclear Medicine Department, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, 08023 Spain

^e Nuclear medicine Department, Lucas Augusti University Hospital, úa Dr. Ulises Romero, 1, 27003 Lugo, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 September 2022

Accepted 11 January 2023

Available online 14 February 2023

Keywords:

Amyloid burden quantification

DPDload

Cardiac amyloidosis

Transthyretin

Light chain protein

ABSTRACT

Background: Bone tracers such as ^{99m}Tc-DPD have shown high sensitivity and specificity in the non-invasive diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CA). This study aims to validate SPECT/CT and assess the usefulness of uptake quantification (DPDload) in the myocardial tissue as potential information on the amyloid burden.

Methods: In a retrospective analysis of 46 patients with suspected CA, 23 cases with ATTR-CA had two quantification methods conducted to estimate amyloid burden (DPDload) through planar scintigraphic scans and a SPECT/CT.

Results: SPECT/CT significantly provided an added value in the patient's diagnosis with CA ($P < .05$). The estimation of the amyloid burden substantiated that the most affected wall of the LV is the interventricular septum in most cases and the existence of a significant relationship between the Perugini score uptake and the DPDload.

Conclusions: We validate the need for SPECT/CT to complement planar imaging in diagnosing ATTR-CA. For its part, quantifying the amyloid load continues to be a complex area of research. It requires further studies with a larger number of patients to validate a standardized method of amyloid load quantification, both for diagnosis and treatment monitoring.

© 2023 Sociedad

Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Descripción de un método de cuantificación diferente para la carga de amiloide (DPDload) y validación de SPECT/TC en amiloidosis cardíaca

RESUMEN

Introducción: Los radiotrazadores con afinidad ósea como el ^{99m}Tc-DPD han demostrado una alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico no invasivo de la amiloidosis cardíaca por transtirretina (ATTR-CA). Este estudio tiene como objetivo validar el uso de la SPECT/TC y evaluar la utilidad de la cuantificación de la captación (DPDload) en el tejido miocárdico como información potencial sobre la carga amiloide.

Métodos: Se trata de un análisis retrospectivo de 46 pacientes con sospecha de AC, en el que 23 casos con ATTR-CA fueron sometidos a dos métodos de cuantificación para estimar la carga amiloide (DPDload) a través de imágenes planares y de un SPECT/TC.

Resultados: La SPECT/TC aportó un valor añadido significativo en el diagnóstico del paciente con AC ($P < .05$). La estimación de la carga amiloide comprobó que la pared del VI más afectada es el tabique interventricular en la mayoría de los casos, y la existencia de una relación significativa entre la captación de Perugini y la carga de DPD.

Palabras clave:

Cuantificación de la carga amiloide

DPDload

Amiloidosis cardíaca

Transtirretina

Proteína de cadena ligera

Abbreviations: CA, Cardiac amyloidosis; ATTR-CA, Transthyretin cardiac amyloidosis; AL-CA, Immunoglobulin light-chain cardiac amyloidosis; H/CL, heart and the contralateral hemithorax index; SPECT, Single-photon emission computed tomography; LV, Left ventricle; VOIs, Volumes of interest; LS, Longitudinal strain; GLS, Global longitudinal strain; RELAPS, Relative apical sparring.

* Corresponding author.

E-mail address: estephanyaboujokh@gmail.com (E. Abou Jokh Casas).

¹ Present address: Santiago de Compostela, Avenida De Choupana, s/n, Bloque D, Servicio de Medicina Nuclear, Zip code: 15706. Phone number: +34 653823881.

2253-8089/© 2023 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.



Descargado para Anonymous User (n/a) en Xunta de Galicia Consellería de Sanidade de ClinicalKey.es por Elsevier en mayo 31, 2023. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2023. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: Validamos la necesidad del SPECT/TC como complemento de la imagen planar en el diagnóstico de la AC-TTR. Por su parte, el cálculo de la carga amiloide continúa siendo un área de investigación compleja, que requiere de más estudios con un mayor número de pacientes, que permitan validar un método estandarizado de cuantificación de la carga de amiloide, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento del tratamiento.

© 2023 Sociedad Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Cardiac amyloidosis (CA) refers to the involvement of the heart by amyloid deposits that infiltrate the myocardium, causing a phenotype of restrictive infiltrative cardiomyopathy^{1,2}. The most common presentations, according to the amyloid protein involved, are the transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CA) and the immunoglobulin light chain cardiac amyloidosis (AL-CA)³.

Amyloidosis clinical management depends on a fast diagnosis and identifying the amyloid fibril type involved since treatments vary⁴. Molecular imaging plays an essential role in the early diagnosis of CA without histological confirmation. Cardiac scintigraphy with ^{99m}Tc-3,3'-diphosphono-1,2-propanedicarboxylic acid (^{99m}Tc-DPD) is the most widely used for its high diagnostic performance in the correct identification of ATTR-CA.

There are two accepted methods for planar image interpretation: the first introduced by Perugini et al., based on visual assessment, comparing myocardial to bone uptake, and the second described by Bokhari et al., which consists of a quantitative relationship between the counts in the heart and the contralateral hemithorax (H/CL index⁵).

With these methods, a grade 2–3 uptake and a H/CL ratio ≥ 1.3 (images acquired 3 h post-injection) are diagnostic of ATTR-CA in the absence of a monoclonal peak in blood and urine, while a grade 0 and a H/CL ratio < 1.3 rule out the diagnosis of ATTR. Nevertheless, this diagnostic distinction is not always so simple using solely planar images since false-positive results may appear due to slow clearance of the radiopharmaceutical from the vascular pool (patients with low cardiac output, advanced age, or renal failure) or the existence of rib fractures, that may lead to erroneous interpretation through the visual scale^{1,3}.

For this reason, the diagnostic protocol includes the acquisition of a single-photon emission computed tomography (SPECT) as a complementary technique to planar imaging since it helps to detect amyloid deposits and their extension in the myocardium, differentiating the truly myocardial deposition, among others^{1,3}.

SPECT was previously considered optional within the diagnostic algorithm; however, the recent addendum in the consensus of the American Society of Nuclear Cardiology of the ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI stated that SPECT imaging is an essential requirement in all studies (irrespective of the time between injection and scan), to highlight the importance of directly visualizing the myocardium uptake^{2,6}.

It is noteworthy that SPECT/CT imaging is more specific than planar scintigraphy, suggesting a possible higher diagnostic yield. This would allow a more precise quantification method to support the visual interpretation of amyloidosis and obtain objective measurements of amyloid burden that may make it possible to monitor disease progression or response to treatment, an area in which the different imaging tests do not yet have an established role^{4,7}.

Herein, we describe our experience using both 3-h planar and SPECT imaging acquisitions in the diagnosis of cardiac amyloidosis to both clarify and simplify an optimal imaging protocol; and assess the usefulness of SPECT/CT quantification of ^{99m}Tc-DPD uptake in myocardial tissue.

Material and methods

Study population

This is a retrospective study with 46 patients referred by the Cardiology and Internal Medicine departments in 2021 with a high clinical suspicion of CA. Twenty-one cases were diagnosed with ATTR-CA, whereas two had Light chain cardiac amyloidosis (AL-CA) through the gold standard (final diagnosis) reached by the international ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations.

These establish that ATTR-CA can be diagnosed when there is a grade 2–3 uptake in the scintigraphy study (^{99m}Tc-PYP, DPD, HMDP), an absence of a clonal peak in plasma and urine, and typical characteristics in imaging studies. Typical echocardiographic findings involve an unexplained left ventricle thickness (≥ 12 mm) plus 1 or 2 additional findings: Grade 2 or worse diastolic dysfunction, a reduced tissue Doppler s'. é, and a'waves velocities (< 5 cm/s), and finally, a decreased global longitudinal strain of the left ventricle (absolute value $< -15\%$)⁷.

Most of the sample was constituted of men ($N = 37$; 80.4%) with a mean age of 77.5 ± 9 years. All evaluation methods were carried out following relevant guidelines and regulations. The Ethics Committee in Clinical Research approved the study (Authorization code: 2021/371).

^{99m}Tc-DPD scintigraphy and SPECT/CT

The Nuclear Medicine department performed whole-body scintigraphy studies in all patients, acquiring images in anterior and posterior projections (3 h post-injection) and a SPECT/CT (non-contrast, low-dose) centered on the thoracic region after the injection of an average injected dose of 731 ± 26 MBq of ^{99m}Tc-DPD. Images were acquired in an OPTIMA 640 TM NM/CT gamma camera with a low-energy high-resolution collimator, with a 256×1024 matrix, for planar images, with a speed of 15 min. For SPECT/CT images, a non-contrast low-dose CT scan was performed, followed by a SPECT acquisition with a 360° camera rotation, iteratively reconstructed to a 128×128 matrix (OSEM, 3 iterations, 10 subsets) with scatter and CT-based attenuation correction and Butterworth filter. SPECT images were reconstructed on the Xeleris workstation (GE Healthcare, Spain).

Afterward, two nuclear medical analyzed the images in a double-blind manner, using two interpretation methods in planar and SPECT/CT corrected images: the visual or Perugini semiquantitative method⁸ and the quantitative method⁹, and interobserver variability was measured between them. The first compares cardiac and bone uptake, classifying patients in 4 degrees (0 no uptake, 1 less than the bone, 2 equal, and 3 greater than the bone). The second is obtained by dividing the heart counts by the total counts in the contralateral hemithorax (heart/contralateral hemithorax ratio [H/CL]). According to the ASNC practice points, the patients were classified into two groups: suggestive of ATTR-CA when they presented a 2–3 uptake degree and a H/CL index ≥ 1.3 and not suggestive of ATTR-CA with an uptake degree of 0 and a H/CL index < 1.3 .

For amyloid burden (DPDload) quantification, the SPECT/CT was analyzed using two software:

- Cedars QPS/QGS (Cedars-Sinai, California) to assess a visual (qualitative) assessment in the bull's-eye imaging, identifying the cardiac segments affected by amyloid deposits and the one with the highest load (percentage of ^{99m}Tc -DPD uptake).
- Amide software was used to determine the myocardial DPD uptake pattern (focal or diffuse) in the left ventricle (LV) as well as the DPDload quantification in each volume of interest (septum, lateral wall, apex, and LV) (Fig. 1). DPDload represents an amyloid load based on DPD uptake, calculated as $\text{DPDload} = \text{DPDmean} * \text{V42\%}$. The volumes of interest (VOIs) were manually delimited in the different anatomical regions reflected in the SPECT image, determining for each one the mean voxel DPD uptake (DPDmean) and the maximum voxel DPD uptake (DPDmax). To achieve unbiased VOIs representing DPD uptake, one of the most described organ and tumor segmentation methods in SPECT images was used: a fixed threshold of 42% (V42%) of maximum uptake^{7,10,11}.
- In addition, the "apical preservation" (previously named by Lofbacka as DPDratio) was determined using the DPDmean and DPDmax values, with the following formula: $\text{DPDratio} = \text{DPDapex} / \text{Mean (Septum + Lateral)}$ ⁷.

Echocardiography

Transthoracic echocardiography was performed following the recommendations of the European cardiovascular imaging association guidelines on the vividE95 by General Electric or the Phillips IE33 machine and then analyzed in a computer station with their respective software. 2D images and clips were measured according to the European cardiac guidelines' quantification guidelines for echocardiographic measurements. Speckle tracking strain analyses were conducted according to ASE guidelines from the apical view during systole. Global longitudinal strain (GLS) and RELAPS (relative apical sparing) analyses of the LV were traced manually.

Left ventricular segmental strain in the basal, mid-, and apical regions were obtained to calculate an index that represents a ratio of the apical versus a combination of basal and mid-ventricular strain, using the classic Bull's eye pattern of strain distribution; all the studies used the 17-segment model of LV segmentation. Visually, an apical-sparing pattern appears as a red dartboard or 'cherry' on top of a lighter (red/blue) background. Additionally, RELAPS (relative apical sparing longitudinal index) was calculated using the following formula: $\text{average apical LS} / (\text{average basal LS} + \text{average middle LS})$.

Statistical analysis

Descriptive and statistical analysis, sensitivity, and specificity of all methods used (semiquantitative and quantitative analysis in planar and SPECT/CT images) were calculated using the IBM SPSS Statistics 24 software. The descriptive analysis of the population was performed using categorical variables expressed as percentages and continuous variables as mean values with standard deviations. Non-parametric tests were applied in most calculations due to an abnormal distribution curve. Kruskal-Wallis analysis of variance was used when comparing more than two groups. Spearman's rank-order correlation was used to assess correlation. A 2-sided P -value $< .05$ was considered statistically significant.

Results

Patient characteristics

A total of 46 patients with clinical suspicion of CA were included (Fig. 2), of whom 37 (80.4%) were men and 9 (19.6%) were women, with a median age of 77.5 ± 9.1 years. 76.1% ($n = 35$) of the patients studied are still alive, while 23.9% have passed. Based on the international consensus of experts, CA was diagnosed in 23 patients, of which 21 (45.7%) cases were identified as ATTR-CA, whereas 2 (4.3%) cases were due to AL-CA. In the remaining 23 patients, the diagnosis of CA was either ruled out ($n = 19$) or not established ($n = 4$; 8.7%).

Of the 21 patients diagnosed with ATTR-CA, 17 were men (81%), with a median age of 81 ± 7.63 years, and 12 (57.1%) were still alive at the time of the data analysis.

^{99m}Tc -DPD scintigraphy analysis

Using the known semiquantitative (Perugini score) method in planar images, ^{99m}Tc -DPD scintigraphy correctly diagnosed 97% of the 21 patients diagnosed with ATTR-CA, with a sensitivity of 95.2%, a specificity of 94.7%, a positive predictive value of 95.2% and a negative predictive value of 94.7%. To calculate this diagnostic yield, only patients with a final diagnosis of ATTR-CA were used (21 patients with ATTR-CA), and 19 patients with a definitive diagnosis of None-CA.

Perugini scale classified 20 patients as grade 3 (43.5%), five patients as grade 1 (10.9%), and two as grade 2 (4.3%), with an interobserver variability of 6.5% ($p = 0.2$).

These patients were later evaluated using the Perugini score in tomographic images (SPECT), conditioning a change in uptake values compared with planar images, as SPECT allows direct visualization of radiopharmaceutical uptake at the myocardial level without interference from bone uptake (costal arches). Four patients initially classified as grade 3 were recategorized as grade 2, and one patient with no evidence of uptake was changed to grade 1.

In addition, a comparative study was carried out using the Perugini score in planar scintigraphic images alone and associated with SPECT images, identifying statistically significant differences ($P < .05$) in the chi-squared test.

Afterward, the H/CL index was calculated in the planar scintigraphic and SPECT images to detect differences in its diagnostic yield. The H/CL ratio of the planar images correctly diagnosed 20 (95.2%) of the 21 patients with ATTR-CA, with a sensitivity of 95.2% and a specificity of 94.4%, and an area under the curve (AUC) of 0.971. Similar findings to those obtained in SPECT with an AUC of 0.966, showing a strong and statistically significant linear Pearson correlation of 0.841 ($P < .05$) with 95% sensitivity and 88.9% specificity.

Likewise, the H/CL index ruled out the diagnosis of ATTR-CA in 17 of the 19 patients who obtained a negative final diagnosis of ATTR-CA when applied to planar images, while using the index in SPECT images managed to rule out 16 cases, with negative predictive values of 94%.

Of the 27 patients who showed some degree of cardiac uptake in SPECT, 18 (39.1%) cases presented a positive uptake in the right ventricle.

In the bull's eye obtained in the 21 patients diagnosed with ATTR-CA, the segments of the heart with the most significant concentration of the radiopharmaceutical and possibly of the amyloid burden is the septum wall in 13 (28%) patients, on the lateral wall in 1, the anterior-septal region in 3, septum-lateral in 1, and the LV in 3 cases (Fig. 3).

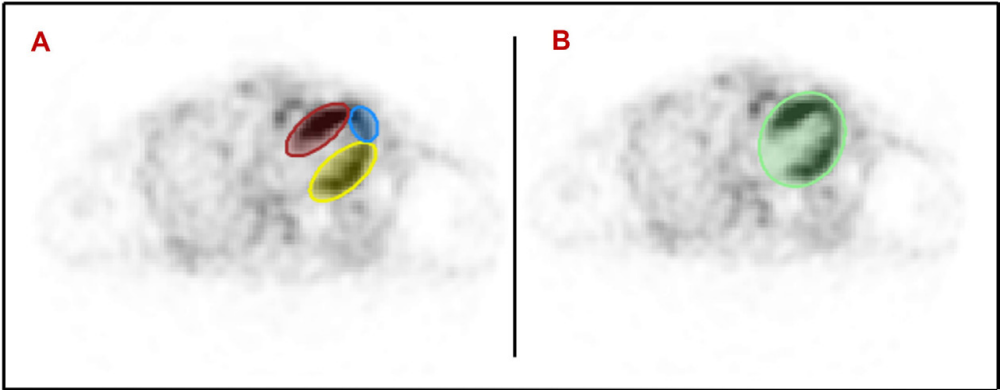


Figure 1. Volume of interest (VOI) quantification of the septum (red), lateral wall (yellow), apex (blue) in image A, and of the left ventricle (green) in image B.

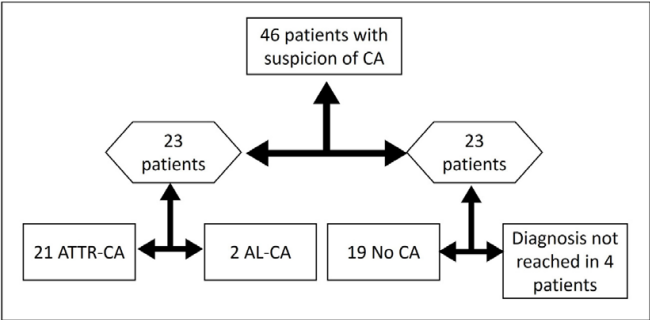


Figure 2. Flowchart of the patients included in the study.

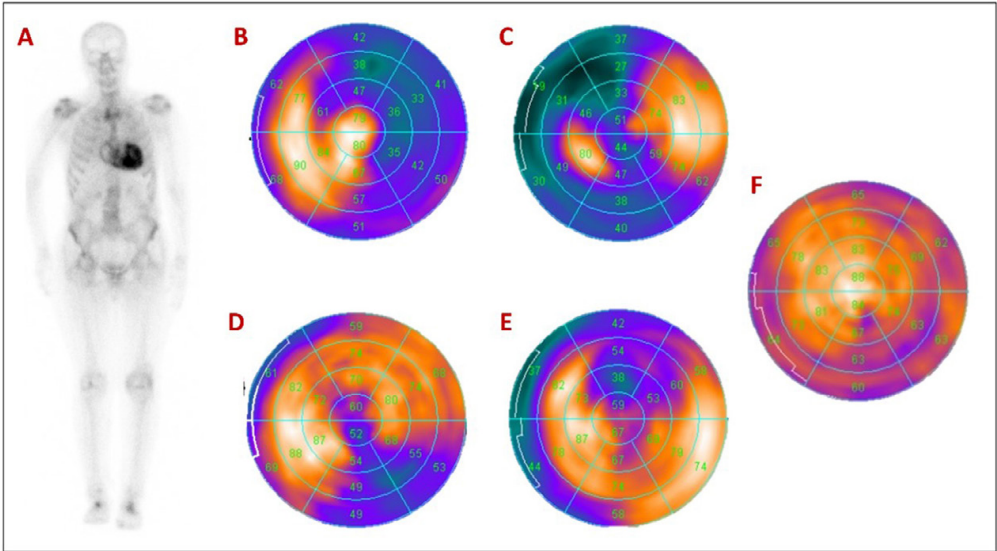


Figure 3. Bull's eye representation, identifying amyloid burden in different patients: Grade 3 uptake in planar scintigraphy (A), the septum (B), on the lateral (C), the anterior-septal region (D), septum-lateral (E), and in the LV (F).

Table 1

^{99m}Tc-DPD measurements for different volumes of interest (VOI). DPD uptake values have been expressed in terms of mean and maximum values and estimated amyloid load in each of the studied VOIs.

	Mean	Min	Max	SD
DPDmean				
Lateral wall	181,3	32	502	153,7
Apex	174,8	34	583	139,6
Septum	242,4	38	708	200,1
LV	223,4	36	624	183
DPDmax				
Lateral wall	303	54	864	260,7
Apex	284,7	54	884	223
Septum	396	61	1129	335
LV	398,8	61	1129	336,3
DPDload				
Lateral wall	12731,1	1088	33320	8614,5
Apex	4164,2	408	11529	3520,9
Septum	12473	1628	27612	7485
LV	34080,3	3880	84330	21261,5

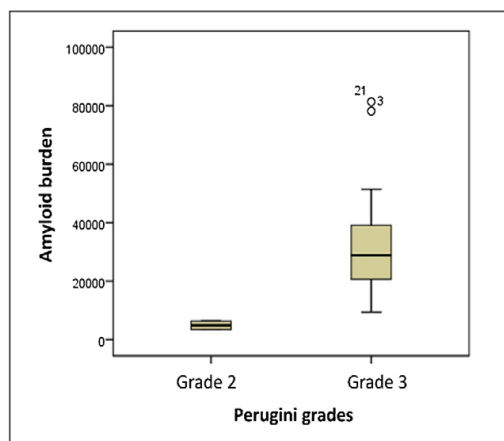


Figure 4. Boxplot showing the distribution of LV DPDload for different Perugini grades (2 and 3) in patients diagnosed with ATTR-CA.

Amyloid burden (DPDload) analysis

Quantification of the amyloid burden (DPDload) was carried out in the different areas of interest (septum, lateral wall, and apex) in patients with a final diagnosis of ATTR-CA, finding the highest values in the lateral wall, followed by the septum and the apex (Table 1). On the other hand, the highest DPDmean and DPDmax values were in the septum, followed by the lateral wall and the apex. These results agree with the quantification shown in the bull's eye.

Subsequently, the DPDload of the left ventricle was quantified and correlated with the different Perugini degrees (Fig. 4). We observed a directly proportional relationship between DPDload and Perugini score; the higher the amyloid load, the greater the radiopharmaceutical deposition (uptake/affinity) in the myocardium, with statistically significant results ($p: 0.009$).

In addition, calculating the "apical preservation" (DPDratio), we found that by inserting values for either DPDmean or DPDmax, these ratios were obtained: 0.873 and 0.867. These results were later compared with RELAPS measurements.

Echocardiography

In this sample, echocardiography was suggestive of CA in 20 (43.5%) patients, and the diagnosis was ruled out in 22 cases (47.8%), with a diagnostic sensitivity of 65%, and specificity of 77%, NPV of 66.6%, and PPV of 76.4%.

In the 22 patients with negative results for CA in the basal echocardiography (a new echocardiographic assessment was performed in 7 (15.2%) patients after having positive uptake (grade 2 or 3) in the ^{99m}Tc-DPD scintigraphy according to the Perugini scale, after 11.14 ± 6.4 months; observing a modification in echocardiographic findings in 6 patients, while remaining negative in only one of the cases.

DPDratio calculated with DPDmean or DPDmax was compared with the relative apical sparing calculated in strain echocardiography (RELAPS). Of the 15 patients with calculated RELAPS, we obtained results greater than 1 in most patients ($n: 11$), suggesting that the amyloid burden in the apex is lower than in septal and lateral walls. On the contrary, the calculated DPDratio obtained results lower than 1 in most individuals (mean results of 0.873 and 0.867 with DPDmean and DPDmax, respectively). No statistically significant results were obtained when comparing RELAPS values with the DPDratio by applying the Spearman correlation coefficient ($p: 0.7$ and 0.8 , respectively).

Discussion

The results obtained in the present work are consistent with the recommendations outlined in the addendum made in July 2021 in the ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI consensus of experts regarding acquisition protocols and interpretation of molecular imaging studies in the diagnosis of CA. In addition, we validated the need for SPECT/CT to complement planar imaging, as it was more objective and provided greater specificity in this sample⁶.

A SPECT/CT associated with planar scintigraphy added a diagnostic value in this cohort of patients ($P < .05$) with CA. In addition, the collected data demonstrated greater precision when establishing the Perugini degrees in SPECT/CT than in planar imaging by allowing direct visualization of the myocardium radiopharmaceutical uptake without bone or vascular pool interference, reclassifying, in this study, four patients from grade 3 to grade 2 (due to bone uptake) and one from grade 0 to grade 1. Hanna et al. stated that planar imaging alone was often employed without SPECT imaging, and blood pool uptake is misinterpreted as myocardial uptake since these tracers are also blood pool agents; thus, additional SPECT imaging (with or without computed tomography) is necessary¹².

Likewise, the data collected from the SPECT/CT significantly demonstrated a prevalence of a diffuse distribution pattern of the radiopharmaceutical in the LV in most individuals diagnosed with CA. This is consistent with the published data stating that a diffuse uptake is usually constant in cardiac amyloidosis. In contrast, focal uptake could represent cardiac amyloidosis in an early phase or an acute or subacute myocardial infarction². Therefore, as stated in the addendum, the first step in interpreting the scintigraphic study should be visual confirmation of a diffuse ^{99m}Tc-DPD uptake in the myocardium and its differentiation from residual activity in the vascular pool or bone overlay using flat images and SPECT/CT⁶.

On the other hand, the obtained results do not show statistically significant differences between the H/CL index calculated in the planar image and those of the SPECT/CT, suggesting that this calculation can be carried out indistinctly in any of the two imaging modalities. Remember that nowadays, its use has been limited

to those cases classified as inconclusive or equivocal on the Perugini visual scale (grade 1) (6).

Currently, one of the limitations of the ^{99m}Tc -PYP/DPD/HMDP +/- SPECT/CT scintigraphy in the diagnosis of CA is that it is not recommended to assess disease progression or therapy response¹, due to the lack of objective and quantifiable data (amyloid load) to follow over time. To date, few studies have investigated ^{99m}Tc -DPD myocardium uptake quantification techniques in patients with ATTR-CA to estimate the associated amyloid load accurately. In this work, we have tried to validate the proposed method by Löfbacka et al. to assess the amyloid load (DPDload); however, our results were not entirely consistent with the cited study⁷.

The Perugini score showed a statistically significant relationship (p : 0.009) compared with DPDload, implying that the uptake score shown in the scintigraphy is related to the amount of amyloid load in the myocardium.

Additionally, in concordance with most of the published studies to date on CA, we found that the most affected segment of the heart is the interventricular septum, followed by the lateral wall and the apex. The septum proved to have a greater uptake intensity represented in the bull's eye and, therefore, a more significant amyloid load with higher DPDmean and DPDload values than the other segments⁷. Likewise, a statistically significant relationship (p 0.03) was obtained between the global longitudinal strain of the echocardiogram (GLS) and the DPDload of the septum; data that would suggest that amyloid load variations of the septum significantly affect the LV contractile function¹³.

Another interesting fact in which our study agrees with that of Löfbacka et al. is that both DPDmean and DPDload were lower in the apical segment than in the septum and lateral walls; data consistent with the known pathophysiology of CA and with the apical preservation pattern widely described and demonstrated in echocardiography strain⁷. On the contrary, when quantifying apical preservation (DPDratio) with the formula proposed in Löfbacka's study (DPDmean apex/[average DPDmean septum and lateral face]), the results obtained were none concordant (p 0.2) with those of the homonymous variable in the echocardiogram strain (RELAPS), but rather with those obtained in Löfbacka's study, when detecting that most of the patients presented values lower than 1 in the DPDratio; therefore, it is unlikely that DPDratio would have a role in diagnosing CA. This is highly relevant since it has been established that a RELAPS value greater than 1 indicates apical preservation compatible with amyloidosis¹⁴.

It is essential to mention in our study that seven of the patients diagnosed with ATTR-CA had a negative result in the echocardiography performed before the scintigraphic study (grade 2–3), showing that molecular imaging can detect earlier cardiac involvement, even when structural imaging is still normal, such as echocardiography and cardiac resonance¹⁵. This is due to a higher sensitivity in ^{99m}Tc -DPD scintigraphy detecting ATTR amyloid deposits, even in asymptomatic patients at a very early stage¹.

One of the limitations of our work is the sample size, and the difficulties that most workgroups may face at present since no approved and standardized software is available to quantify different volumes in SPECT. For this reason, more studies should be performed to assess the role of the amyloid load in CA and its possible implications in the follow-up, as well to evaluate treatment response.

It should be mentioned that the diagnostic precision between different radiopharmaceuticals available for diagnosing CA in the same patients could not be studied since ^{99m}Tc -DPD is more used and available in Europe, and ^{99m}Tc -PYP is only available in the United States.

Conclusion

We validate the need for SPECT/CT to complement planar imaging in diagnosing ATTR-CA. Estimating the amyloid burden (DPDload) has become a novel and, at the same time, a complex field in searching for a reliable monitoring method. Therefore, it is necessary to pursue more reliable and easy-to-use quantification methods, which in turn be corroborated in larger populations.

Author's contributions

- María del Carmen Mallón Araujo, Estephany Abou Jokh Casas, and Charigan Abou Jokh Casas have written the manuscript, collected the data, and performed the statistical analysis.
- Virginia Pubul Núñez, contributed to the diagnosis and follow-up of the patients.
- Álvaro Ruibal Morel and Santiago Aguade Bruix supervised the data collection and the study design.

Disclosures and funding

We declare that none of the authors have any conflicts of interest to disclose. This research received no specific grant from any funding agency in the public or commercial sectors.

Patient consent statement

Patients have given their written consent and permission to reproduce and distribute the information in this study.

References

1. Haro-Del-Moral H, Pubul-Núñez V, Casás-Tormo I, Jiménez-Heffernan A, Ruano-Pérez R. Cardiac scintigraphy with ^{99m}Tc -diphosphonates in cardiac amyloidosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2020;39(4): 254–66.
2. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk R, Ferrari V, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISAC/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Card Fail*. 2019;25(11): 1–39.
3. Kittleson M, Maurer M, Ambardekar A, Bullock-Palmer R, Chang P, Eisen H. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(1):7–22.
4. Ross J, Hutt D, Burniston M, Page J, Steeden J, Gillmore J, et al. Quantitation of ^{99m}Tc -DPD uptake in patients with transthyretin-related cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2018;25(3):203–10.
5. Régis C, Harel F, Martineau P, Grégoire J, Abikhzer G, Juneau D, et al. Tc-99m-pyrophosphate scintigraphy for the diagnosis of ATTR cardiac amyloidosis: comparison of quantitative and semi-quantitative approaches. *J Nucl Cardiol*. 2020;27(5):1808–15.
6. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. Addendum to ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISAC/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J. Nucl. Cardiol*. 2021;28:1769–74. <http://dx.doi.org/10.1007/s12350-020-02455-z>.
7. Löfbacka V, Axelsson J, Pilebro B, Suhr O, Lindqvist P, Sundström T. Cardiac transthyretin amyloidosis ^{99m}Tc -DPD SPECT correlates with strain echocardiography and biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(6):1822–32.
8. Perugini E, Luigi P, Salvi F, Cooke R, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using ^{99m}Tc -3,3'-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(6):1076–84.
9. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer M. ^{99m}Tc -pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):195–201.
10. Erdi Y, Wessels B, Loew M, Erdi A. Threshold estimation in single photon emission computed tomography and planar imaging for clinical radioimmunotherapy. *Cancer Res*. 1995;55 23 Suppl:5823s–6s.
11. Gustafsson J, Sundlöv A, Sjögreen Gleisner K. SPECT image segmentation for estimation of tumour volume and activity concentration in ^{177}Lu -DOTATATE radionuclide therapy. *EJNMMI Res*. 2017;7(1):18.

M.d.C. Mallón Araujo, E. Abou Jokh Casas, C. Abou Jokh Casas et al.

Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular 42 (2023) 171–177

12. Hanna M, Ruberg F, Maurer M, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk R, et al. Cardiac scintigraphy with technetium-99m-labeled bone-seeking tracers for suspected amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2851–62.
13. Di-Nunzio D, Recupero A, De-Gregorio C, Zito C, Carerj S, Di-Bella G. Echocardiographic findings in cardiac amyloidosis: inside two-dimensional, doppler, and strain imaging. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(2):7.
14. Gorcsan J, Delgado-Montero A. Refining determination of cardiac involvement in amyloidosis with three-dimensional speckle tracking echocardiography. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;8(68):647–8.
15. Gillmore J, Maurer M, Falk R, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133(24):2404–12.

Título: “Cardiac Scintigraphy and Echocardiography Assessment in the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis”.

Citación: Mallón Araujo MDC, Abou Jokh Casas E, Abou Jokh Casas C, Martínez Monzonís MA, Ruibal Morell Á, Pubul Núñez V. Cardiac Scintigraphy and Echocardiography Assessment in the Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Int J Cardiovasc Imaging. 2023.

Contribución de la doctoranda: Diseño del estudio, recopilación de los datos obtenidos, análisis estadístico y redacción del manuscrito.

Especificaciones de la Revista científica: International Journal of Cardiovascular Imaging.

ISSN: 1569-5794.

Q3. Factor de impacto en el 2022: 2.1

JIF RANK: 90/135.

La licencia que permite el uso del artículo en esta tesis doctoral, se encuentra disponible en la sección anexos.

<https://link.springer.com/article/10.1007/s10554-023-02987-8>



Cardiac scintigraphy and echocardiography assessment in the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis

María del Carmen Mallón Araujo¹ · Estephany Abou Jokh Casas² · Charigan Abou Jokh Casas³ · María Amparo Martínez Monzonis⁴ · Álvaro Ruibal Morell⁵ · Virginia Pubul Núñez⁵

Received: 4 July 2023 / Accepted: 14 October 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature B.V. 2023

Abstract

The aim is to evaluate the diagnostic yield of echocardiography and [^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy in the detection of amyloid cardiomyopathy (CM) and define potential prognostic echocardiographic parameters. 133 patients were retrospectively studied, from 2016 to 2021, with a mean age of 80.2 ± 7.5 years. The final diagnosis was established according to international consensus. Patients had a transthoracic echocardiogram (TTE) and [^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy; RWT, E/e, LS, TAPSE, SAB, and IWT scores were calculated. All patients with ATTR-CM were classified into 3 prognostic stages and were compared with Perugini grades and echocardiographic parameters. CM was confirmed in 85 cases (63.9%), 76 (57.1%) ATTR-CM, and 9 (6.8%) AL-CM. The diagnostic yield of [^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy and echocardiography were calculated, with a sensitivity of 90.7%, specificity of 100%, PPV of 100%, and NPV of 87.2% in myocardial scintigraphy, versus 74.6%, 62.5%, 75.6%, 61.2% in the echocardiogram. According to the IWT score, most patients were classified in the intermediate group; 33 presented with grade 2–3 uptakes. Significant results were obtained when comparing Perugini score with IWT ($p: 0.02$) and SAB ($p: 0.03$); and between biomarkers stages and LVEF ($p: 0.028$), E/e' ($p: 0.001$), and GLS% ($p: 0.022$). [^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy is superior in diagnosing CA. SAB could be the most reliable parameter in an early diagnostic phase, showing a strong correlation with Perugini grades 2 and 3.

Keywords Cardiac amyloidosis · Cardiomyopathy · Transthyretin · Echocardiogram · Scintigraphy

Introduction

Amyloid amyloidosis (CA) is a type of infiltrative cardiomyopathy (CM) with a restrictive pattern characterized by the formation of amyloid fibrils due to a misfolding of several proteins, which are subsequently deposited in the myocardial extracellular space. In most cases, the primary precursor

protein involved in this pathology is transthyretin (ATTR-CM), synthesized mainly in the liver, and light chains (AL-CM) of immunoglobulins that are derived from a clone of plasma cells in the bone marrow [1–3].

Identifying the amyloid fibril subtype involved is essential for it conditions therapeutic options and differs in prognosis, being more favorable in ATTR-CM [3, 4].

Until a few years ago, the gold standard for CM was the endomyocardial biopsy, considered the only test able to diagnose this pathology. However, its use has decreased due to its complexity and invasive nature and the increasing advances in other cardiac imaging techniques [4].

Currently, it is possible to diagnose CA using invasive and non-invasive criteria. The former applies to all types of CA, based on an endomyocardial biopsy or an extracardiac biopsy associated with findings suggestive of cardiac involvement on echocardiography or cardiac magnetic resonance imaging (CMR) [5]. Non-invasive criteria in the algorithm by Gillmore et al. published in 2016, are only helpful in the diagnosis of ATTR-CM,

✉ Estephany Abou Jokh Casas
Estephanyaboujokh@gmail.com

¹ University of Santiago de Compostela, 15703 A Coruña, Spain

² Nuclear Medicine Department, Lucas Augusti University Hospital, Rúa Dr. Ulises Romero, 1, 27003 Lugo, Spain

³ Cardiology Department, Lucas Augusti University Hospital, 27003 Lugo, Spain

⁴ Cardiology Department, Santiago de Compostela University Hospital, 15706 A Coruña, Spain

⁵ Nuclear Medicine Department, Santiago de Compostela University Hospital, 15706 A Coruña, Spain

with a sensitivity and a positive predictive value of 100%, without histological confirmation [1, 6, 7].

These non-invasive criteria have recently been included in the 2019 international consensus of experts for the diagnosis of CA and include the presence of heart failure, anatomical imaging modalities (echocardiography and CMR) indicative of amyloidosis, a grade 2 or 3 uptake in scintigraphic studies, and the absence of a monoclonal peak in blood and urine [2, 5].

In the diagnostic algorithm for CA, echocardiography plays an essential role in the initial diagnostic phase due to its evaluation of the myocardial structure and function along with its widespread use in patients with cardiac symptoms [2]. Among CA's most important echocardiographic characteristics are the left ventricular hypertrophy (LVH) (> 12 mm, symmetrical or predominantly of the interventricular septum), a granular sparkling appearance of the myocardium in 2D acquisition, valvular thickening, pericardial effusion, and biatrial dilatation. Nevertheless, none of these findings are specific to this pathology [2, 5, 8].

Some echocardiographic modalities, such as speckle-tracking strain (STE), help distinguish CA from other causes of LV thickening since they provide more accurate systolic function indices and detect myocardial involvement at earlier stages [7]. Thus, global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle is usually significantly reduced in CA, particularly at the expense of the basal and middle segments, with values preserved in the apical segments ("cherry on the top" pattern in the Bull's eye) [7–9].

Boldrini et al. have recently developed a multiparametric approach that seems to improve the diagnostic yield of echocardiography for patients with a hypertrophic cardiomyopathy clinical phenotype. It considers five parameters (RWT, E/e', TAPSE, GLS, and SAB) to classify patients into three groups: negative for CA, probable CA, and compatible with CA [4].

Molecular imaging techniques with bone tracers, such as ^{99m}Tc -3,3-diphosphono-1,2-propanedicarboxylic acid (^{99m}Tc]Tc-DPD), play a crucial role in the non-invasive diagnosis of cardiac amyloidosis, being the only imaging technique capable of diagnosing ATTR-CM accurately without histological confirmation [10], allowing an early diagnosis, even before structural abnormalities in the echocardiography [3, 8, 10].

The present study aimed to evaluate the diagnostic yield of echocardiography and ^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy in the early detection of CA, define different echocardiographic parameters that are important in diagnosing ATTR-CM and the validation of the IWT echocardiographic score proposed by Boldrini et al.

Materials and methods

Study population

A total of 124 patients were retrospectively studied from July 2016 to December 2021, and referred to the nuclear medicine department by the Cardiology and Internal Medicine units, with a high clinical suspicion of CA.

These patients were evaluated following the diagnostic algorithm established by Gillmore et al. The final diagnosis (Gold standard) was established according to the recommendations of the international consensus of experts ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI, combining clinical data, analytical, electrocardiographic, echocardiographic parameters and, occasionally, endomyocardial or extracardiac biopsy [2].

The Galician Clinical Research ethics committee approved the study under the acceptance code of 2021/371. Likewise, the patients gave their informed consent and permission to reproduce and distribute the information from this study. All methods were carried out according to relevant guidelines and regulations.

Availability of data and materials

The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Transthoracic echocardiogram

All patients had a transthoracic echocardiogram (TTE) study acquired by the certified cardiac imaging department. All images were taken and measured by expert echocardiographers following the European Imaging Cardiovascular Association guidelines. TTEs were performed on the vividE95 by General Electric or the Phillips IE33 machine and then analyzed in a computer station with their respective software. Left ventricular segmental strain in the basal, mid-, and apical regions were obtained using the classic Bull's eye pattern of strain distribution; all the studies used the 17-segment model of LV segmentation.

Visually, an apical-sparing pattern was represented by the preservation of the apical strain with a progressive reduction in the middle and basal strain, appearing as a red dartboard or 'cherry' on top of a lighter (red/blue) background. Mathematically, a relative apical sparing index (RELAPS) is calculated as the apical longitudinal strain divided by the sum of the average basal strain and the average middle longitudinal strain (average apical LS / [average basal LS + average middle LS]). Strain findings in CA show a reduced GLS out

of proportion to the left ventricular ejection fraction (LVEF) (increase in the LVEF/GLS ratio), and an increase in the septal apical to base ratio (SAB).

A reasonable red flag for CA was raised with the presence of the “Cherry on top” strain pattern (Fig. 1) with other echocardiographic features such as an increased left ventricular thickness, restrictive LV filling pattern, atrial dilatation, valve thickening, and pericardial effusion.

IWT echocardiographic score

An attempt was made to validate the proposed score by Boldrini et al. (IWT score) to improve echocardiographic diagnostic accuracy in patients with pathological left ventricular wall thickness. Therefore, five echocardiographic parameters were sought: RWT (Relative wall thickness), E/e

ratio, GLS (Global longitudinal strain), TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursion), and SAB (Septal apical to base ratio), assigning a score based on the optimal diagnostic cut-off point.; obtaining a final score ranging between 0 and 10 points that classified patients into three groups: unlikely for CA (< 2 points), perform additional tests (2–7 points), and cardiac amyloidosis (≥ 8 points) (Table 1).

Cardiac biomarkers

The serum determination of two cardiac biomarkers (NT-proBNP and troponin T) was carried out in the initial evaluation of all the patients included in the study. Subsequently, all patients in whom the diagnosis of ATTR-CM was confirmed were classified into three prognostic stages according to the Mayo Clinic proposed system. Stage I (low risk) is

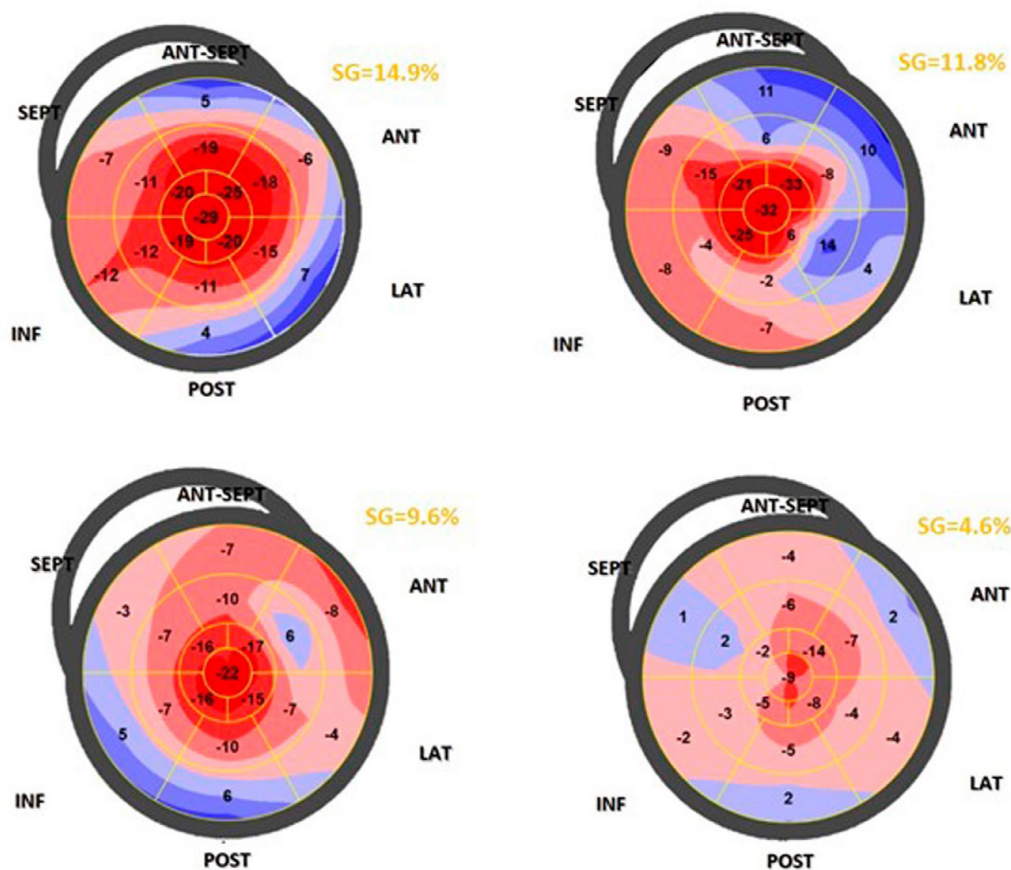


Fig. 1 Different presentation forms of the pathological patterns of the bull's eye (Cherry on the top)

Table 1 Cut-offs values and details for the calculation of the IWT score

Parameters	Cut-off points	Score
RWT	> 0.6	3
E/e'	> 11	1
TAPSE	≤ 19 mm	2
GLS	≥ -13%	1
SAB	> 2.9	3

RWT Relative wall thickness, TAPSE Tricuspid annular plane systolic excursion, SAB Septal apical to base ratio, GLS Global longitudinal strain

when both biomarkers are below the threshold value (cardiac troponin T < 0.05 ng/ml and NT-proBNP < 3000 pg/ml), stage II (intermediate risk) is when one of the two is elevated, and stage III (high risk) when both are elevated [5].

Cardiac scintigraphy with Disphosphonate (^{99m}Tc Tc-DPD)

The Nuclear Medicine department performed a whole-body scintigraphy on all patients, acquiring images in anterior and posterior projections (3 h post-injection) and a SPECT/CT (non-contrast, low-dose) centered on the thoracic region. The average injected dose was 731 ± 26 MBq of [^{99m}Tc]Tc-DPD. Images were acquired in an OPTIMA 640TM NM/CT gamma camera with a low-energy high-resolution collimator, with a 256×1024 matrix, for planar images, with an approximate speed of 15 min.

Finally, images were analyzed by two nuclear medicine physicians using the interpretation method proposed by Perugini et al., known as a visual or semi-quantitative scale, consisting of a visual assessment between cardiac uptake and bone uptake. It establishes four grades (from 0 to 3) depending on whether the absence of cardiac uptake is visualized or less, equal or greater than the bone, interpreting grades 2 and 3 as an indicator of cardiac amyloidosis due to ATTR deposits and a visual score of grade 0 as none ATTR-CM.

Statistical analysis

The descriptive and statistical analysis and the sensitivity and specificity of all the diagnostic tests used (Echocardiogram and [^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy) and the IWT score were calculated using the IBM-SPSS® Statistics 24 software. The descriptive analysis of the population was performed using categorical variables expressed as percentages and continuous variables as mean values with standard deviations.

After applying the Kolmogorov–Smirnov test, an abnormal distribution of the sample was revealed, and therefore non-parametric tests were used. In addition, the

Table 2 Cut-off points used to determine qualitative variables and their subsequent analysis

Echocardiographic parameters	Cut-off points
LVEF	Normal > 50% Mild Decrease: 50–45% Moderate Decrease: 45–35% Severe decline < 35%
LVH	> 12 mm
RWT	> 0.6
E/e'	> 11
TAPSE	≤ 19 mm
GLS	≥ -13%
SAB	> 2.9

echocardiographic parameters studied were transformed into dichotomous and ordinal qualitative variables in some of the analyses performed, using cut-off points for better data management (Table 2).

Results

Demographic analysis:

A total of 124 patients were included in this study, of which 75% (n = 93) were men, with a mean age at diagnosis of 80.2 ± 7.5 years (Range: 58–95). At the data analysis time, 81 patients (65%) were still alive. The diagnosis of ATTR-CM was confirmed in 76 cases (61.2%) using international criteria. In the remaining sample, the diagnosis was ruled out. Only 31 patients underwent a cardiac biopsy, 14 were positive for ATTR-CM, and the rest were non-specific.

Profile patients with ATTR cardiac amyloidosis

A sub-analysis was carried out in patients diagnosed with ATTR-CM to define a clinical profile for this disease. Most individuals were older men (81.6%, n = 62), with a mean age of 82.3 ± 6.4 years, in whom the disease manifested predominantly with heart failure (HF) with LVEFpEF (72.4%, n = 55).

A genetic study was performed only on 19 patients, all of whom had the ATTRwt (wild type) genotype. The characteristics of the population and the echocardiographic parameters obtained in patients with ATTR-CM are summarized in Table 3.

Among the clinical entities that are typically associated with CA, we have obtained concordant data with other authors regarding:

Table 3 Baseline characteristics of the population diagnosed with ATTR-CA

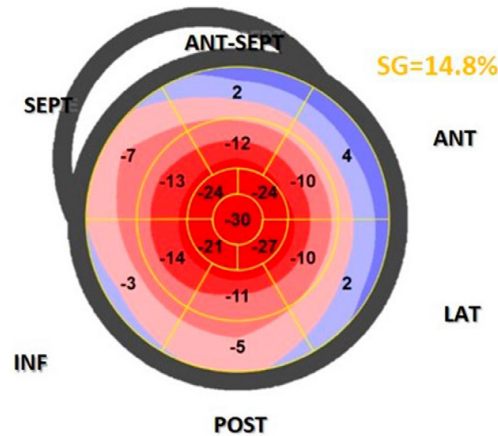
Parameters	ATTR-CA (n = 76)
Age	82.3 ± 6.4 years
Sex	M: 81.6% F: 18.4%
LVEF	54.3 ± 13.5%
Septum thickness	16.1 ± 2.7 mm
End-diastolic volume	93.9 ± 37.3 mL
Left atrial area	26.1 ± 5.4
Right atrial area	19.5 ± 5.4
E/e'	16 ± 10.6
E/A	1.3 ± 1.1
TAPSE	19.3 ± 2.7
GLS	-12.4 ± 3.8%
RELAPSE	1 ± 0.2
RWT	0.5 ± 0.1
ABM pattern	5.2 ± 5.3
ProBNP values	1660.5 ± 2719
Troponin	0.16 ± 0.8
^{99m} Tc-DPD scintigraphy	Grade 2: 7 (9.2%) Grade 3: 62 (81.5%)

Variables with normal distribution were expressed using mean ± SD, while those with abnormal distribution were expressed as median ± interquartile range

- Heart rhythm, identifying atrial fibrillation (AF) in 35.5% (n = 27) of the cases and a conduction disorder in 19.7% (n = 15) that required a PaceMaker (PM) implantation.
- Aortic stenosis (AS), with a prevalence of 23.6% (n = 18), was severe in most patients (15.8%, n = 12) and therefore underwent transcatheter aortic valve implantation (TAVI). In addition, mentioned as an incidental finding is the existence of mitral regurgitation in 65.8% of cases.
- Extracardiac manifestations, associating a carpal tunnel syndrome (CTS) in 26 patients (34.2%) and lumbar canal stenosis (LCS) in 7.8% (n = 6).
- Monoclonal peak in 6 patients (9%) in blood and urine.

Furthermore, it is noteworthy that the typical pattern of cardiac amyloidosis on the longitudinal LV strain bull's eye map ("cherry on the top") was observed in 45 (76.3%) patients (Fig. 2).

Most patients were classified as stage III (n: 23/49; 46.9%), according to the biomarker's stage score established by the Mayo Clinic, and a mortality of 31.6% (n = 24) was found. The rest of the patients were classified as stage II (n: 21/49, 42.8%) and stage I (n: 5/49, 10.2%).

**Fig. 2** The cherry on the top pattern in the bull's eye of the echocardiographic strain

Scintigraphy and echocardiographic performance:

We calculated the diagnostic yield of [^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy and echocardiography in patients with a confirmed diagnosis of ATTR-CM (n = 76), finding a sensitivity of 90.7%, specificity of 100%, PPV of 100%, and NPV of 87.2% in bone scintigraphy, versus a 74.6%, 62.5%, 75.6%, 61.2%, respectively with the use of echocardiogram. Also, favorable results for [^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy were obtained when comparing its likelihood ratio with that of echocardiogram, with statistically significant results (123.5 vs. 16.9; p < 0.01).

It is noteworthy that only 16 patients had a CMR, of which 9 obtained a positive result for cardiac amyloidosis, with a sensitivity of 81.8% and a specificity of 100%. These results are similar to those obtained in bone scintigraphy.

IWT score validation for ATTR-CM diagnosis

A subanalysis was carried out on 103 patients with suspected cardiac amyloidosis to validate the IWT score proposed by Boldrini et al. To determine its diagnostic performance, contingency tables and a X² statistical significance test were used, compared with the definitive diagnosis obtained by international criteria.

Of the 103 analyzed patients (Table 4), the IWT score classified most cases in the intermediate group (n: 73), of which 45 (61.6%) suffered from CA. In contrast, in the remaining 28 (38.4%) the disease was ruled out according to international criteria, with statistically significant results (p < 0.01).

Table 4 Comparative sub-analysis between the Perugini score and echocardiographic parameters

		Cardiac amyloidosis	Negative for Cardiac amyloidosis	
IWT SCORE	Unlikely CA (IWT < 2 points)	3 (4.3%)	4 (11.8%)	7
	Need for further studies (IWT 2–7 points)	45 (65.2%)	28 (82.4%)	73
	Compatible with CA (IWT > 8 points)	21 (30.4%)	2 (5.9%)	23
		69	34	103

Table 5 Obtained results when comparing the Perugini score and IWT score

		Perugini score			
		Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3
IWT score	IWT < 2 points	4	2	0	1
	IWT 2–7 points	27	13	4	29
	IWT > 7 points	2	0	1	20

In addition, a comparative analysis was carried out between the Perugini score and different echocardiographic findings to determine the parameter most strongly associated with a diagnosis of CA. The analyzed factors were the IWT score and its parameters (SAB, TAPSE, RWT, LS, E/e'), and the LVEF ranges.

Statistically significant results were obtained when comparing the Perugini score with the IWT score ($p: 0.02$), with a weak association in Cramer's V statistic (0.319) in a significant way ($p: 0.004$). As shown in Table 5, most of the patients included in the study have an intermediate IWT score (2–7 points), of which 33 presented with grade 2 and 3 uptakes. Furthermore, the IWT score ruled out pathology in 7 patients (IWT < 2 points), of which 3 had pathological findings in the scintigraphic study, therefore reflecting a greater diagnostic sensitivity of the latter.

When comparing the echocardiographic parameters that conform the IWT score with the Perugini grades, statistically significant results were only obtained with the SAB score ($p: 0.03$), showing a strong association in Cramer's V statistic ($p: 0.04$) and therefore being unlikely, that this correlation is due to chance.

The LVEF ranges did not show statistically significant differences with the different Perugini scores.

Relationship between echocardiographic parameters and cardiac biomarkers

The aim was to compare the cardiac biomarkers potentially prognostic in this disease with several echocardiographic variables: LVEF, TAPSE, E/e', LGS, RWT, and ABM. The variables were analyzed using the non-parameter Kruskal Wallis test. A post-hoc analysis was performed to determine

the association degree between the variables using the U Mann–Whitney test.

Statistically significant differences were obtained between systolic dysfunction (LVEF) and different biomarker stages ($p: 0.028$), particularly between grades II and III of biomarkers ($p: 0.035$) (Fig. 3a and b). These results indicate a proportional worsening between LVEF and biomarker stages; that is, the more deteriorated the LVEF, the worse the prognosis according to biomarkers.

Likewise, favorable results were obtained when comparing E/e' and biomarker stages ($p: 0.001$), identifying in sub-Fig. 4a and 4b, a more remarkable alteration of E/e' in patients with a stage III (both biomarkers altered), referring to its potential prognostic role. We identified the most significant differences between stages I and II ($p: 0.049$) and I and III ($p: 0.01$) of biomarkers ($p < 0.05$).

Differences were observed between biomarker stages and GLS%, with both parameters being proportionally altered and statistically significant ($p: 0.022$) (Fig. 5). More pathological values of GLS were identified within higher biomarker stages. However, no statistically significant differences between groups were identified within the U Mann–Whitney statistic.

Discussion

The results provided in this study validate the central role played by [^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy within the non-invasive diagnostic algorithm of ATTR-CM. When comparing the diagnostic yield of the [^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy with an echocardiogram, the superiority of the first was greater with statistically significant results, with higher sensitivity and specificity values. Similar results were also obtained when comparing it with the IWT score, developed to increase diagnostic precision, and different traditional echocardiographic variables [4].

It should be noted that most patients diagnosed with ATTR-CM according to international criteria were cataloged by the IWT score in the “intermediate group,” thus those that require additional tests to obtain a definitive diagnosis. Similar results were obtained in the multicenter study that developed it; which concluded that in patients with a hypertrophic cardiomyopathy clinical phenotype, more

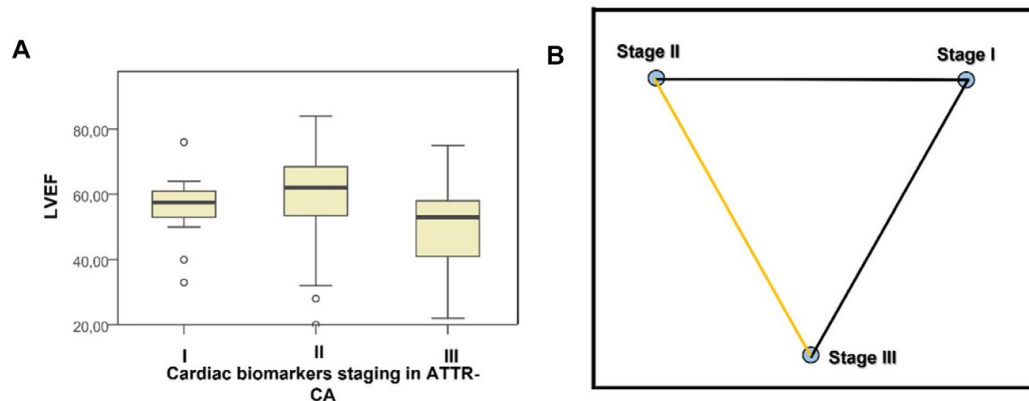


Fig. 3 Relationship between LVEF and cardiac biomarkers (a), identifying statistically significant differences, particularly between grade II and III of biomarkers (yellow line) (b)

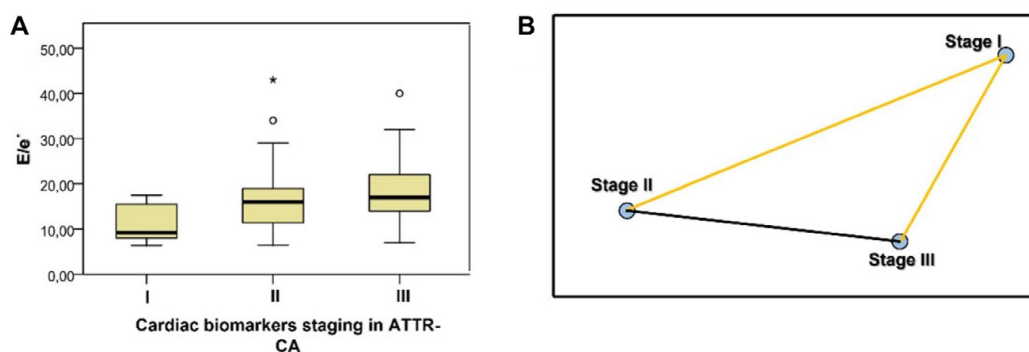


Fig. 4 Relationship between E/e' and cardiac biomarkers (a). The most significant differences were found between stages I and II and I and III (b: yellow lines)

confirmatory tests were required to make the definitive diagnosis of CA; however, it could be a valuable tool to support early clinical suspicion of this disease [4].

When comparing echocardiographic parameters that conform the IWT score (SAB, E, E/e' , Relapse, GLS) with the Perugini grades, statistically significant results were only obtained with the SAB score ($p: 0.03$). This result suggests that SAB could be the most reliable parameter in the diagnostic phase of the disease, showing a strong correlation with Perugini grades 2 and 3. The relative apical sparing pattern of LS could be due to less amyloid deposition in the apex compared with the base.

Regarding echocardiographic findings, the typical 'bull's-eye' pattern on strain imaging (cherry on the top) was described in 76.3% of the cases; referring to a severe

deterioration in the middle and basal segments, with conserved values in the apical segments; known as apical preservation and is typically seen in an advanced phase of this disease [7, 9, 12]. Recent data indicate that in the speckle-tracking strain echocardiographic modality, the global longitudinal strain (GLS) of the left ventricle is usually significantly reduced (absolute value $< -15\%$, that is, close to 0) in CA, even when LVEF is normal [2, 5, 18]. Consistent results were obtained in this study, where 73.7% of the patients presented a GLS < -15 and 57.3% a GLS < -13 .

The diagnostic yield of CMR was similar to that of ^{99m}Tc -DPD scintigraphy; however, it is noteworthy that although CMR allows establishing a differential diagnosis between CA and other hypertrophic cardiomyopathies, it has significant limitations that make scintigraphy of choice, such

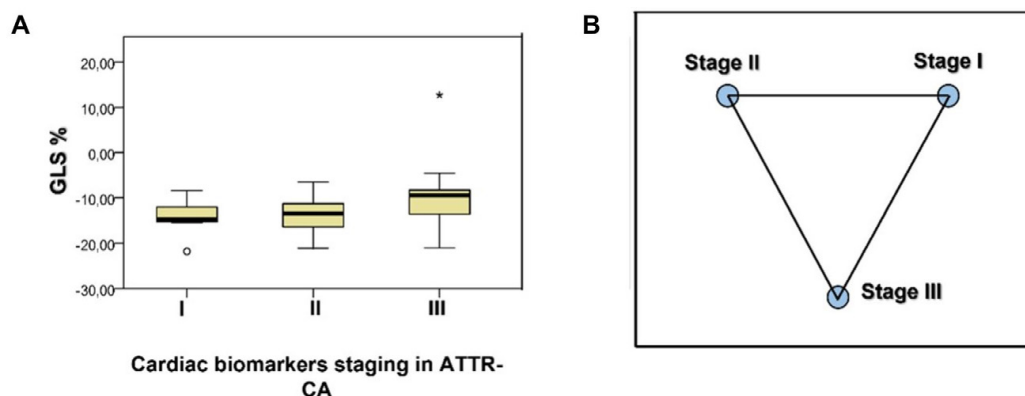


Fig. 5 Relationship between GLS and cardiac biomarkers (a). No significant differences were obtained between groups

as a prolonged acquisition time, the requirement for gadolinium (contraindicated in renal failure and patients with allergy), a high cost, and unique expertise for its interpretation [20, 21].

Also, echocardiographic and CMR parameters do not help differentiate between types of amyloidosis, ATTR (ATTRwt, ATTRv), and AL types [15, 21]. Therefore, the only imaging modality that can accurately diagnose ATTR-CM without endomyocardial biopsy is [^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy [10]. It detects early cardiac involvement, even when the echocardiogram and CMR are still normal. Incidental diagnosis in [^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy is not uncommon in oncological or rheumatological patients [8].

Several studies establish that the average survival from diagnosis in untreated patients with ATTR-CM is approximately 3.5 years, but this estimate depends on the disease stage. Using the prognostic staging system proposed by the Mayo Clinic, 46.9% of our patients were classified as high-risk, a group in which a higher number of deaths was quantified [10].

When comparing these prognostic stages according to biomarkers with the LVEF and the different estimated echocardiographic and strain parameters, statistically significant results were identified with the GLS, the E/e' ratio, and LVEF. These results were most altered with a stage III (poor prognosis). Similarly, a study reported that reduced GLS values are independently related to worse prognosis in the follow-up [7], in such a way that LV myocardial mechanics are increasingly altered proportionally with cardiac biomarkers [16].

Moreover, the clinical profile detected in this study shows general characteristics similar to those widely described in the literature, consisting predominantly of the male gender with advanced age, over 80 years. The primary clinical

manifestation was HF with LVEFpEF (72.4%). Likewise, it was observed that of the patients with genetic study ($n = 19$), 100% were negative for the ATTR mutation; this befalls with the fact that the wild subtype (wt-ATTR) is the most frequent in all the series studied to date [12–14].

AF was the most frequently observed between atrial arrhythmias in ATTR-CM, mainly in the ATTR-wt type. It is usually present in 40 to 60% of patients at the time of diagnosis, according to data collected in recent series [10], 15. Similar data were observed in our study, present in 35.5% of the cases in the diagnostic phase. Likewise, it was observed that a percentage of patients similar to that of other studies [7, 13], presented a conduction disorder that justified a PM implantation (19.7%). This is led by the amyloid deposits in the interstitial space that interrupt the regular conduction system of the heart, leading to a permanent PM in approximately one-third of patients [10, 15].

The deposition of amyloid fibers in soft tissues such as ligaments and tendons are a frequent finding in patients with ATTR-CM, especially of the ATTRwt subtype; capable of generating extracardiac clinical manifestations considered “red flags” in the diagnosis of this pathology [5, 14, 15]. In our study, 34.2% and 7.8% of the patients presented with CTS and lumbar spinal stenosis.

On the other hand, the prevalence of aortic stenosis in this cohort was 23.6%, with severe cases requiring TAVI being 15.8%. Similar data have been published in the literature by other authors [7, 9, 13].

It should be mentioned that approximately 9% of ATTR-CM cases had a monoclonal peak in blood and urine. This finding was previously described in the published literature, where up to 5% of the population over 65 years has a monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS); thus, the diagnosis of CA in these cases would require an

endomyocardial biopsy for typing [5, 16]. It is noteworthy that, in the elderly, a moderate increase in circulating light chains should not lead directly to the diagnosis of AL-CA since it has been reported that up to 10% of this population who presented ATTRwt-CA and MGSI had previously been misdiagnosed with AL-CA [8, 18].

Finally, it is possible to diagnose CA by using non-invasive criteria, with high sensitivity and specificity close to 100%, in the setting of patients with typical echocardiographic or CMR findings; with grade 2 or 3 uptakes in [^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy whenever clonal dyscrasia is excluded by serum-free light chain quantification and serum and urine protein electrophoresis with immunofixation [5, 6, 11, 19].

One of the limitations of this study is its retrospective nature and the lack of homogeneity between diagnostic tests among all patients; therefore, several sub-analyses were necessary. Likewise, the sample size was limited among those patients with an available CMR; therefore, a more significant number of patients is needed to draw reliable conclusions.

Conclusion

The ideal diagnostic method in CA would be a non-invasive technique capable of identifying cardiac involvement and confirming the etiological subtype. However, no currently available diagnostic tool can provide this information individually. Therefore, a multimodal cardiac imaging approach is required, where structural imaging (echocardiogram and CMR) allows the detection of functional and structural damage caused by the disease and therefore establishes an initial diagnostic suspicion. Subsequently, [^{99m}Tc]Tc-DPD scintigraphy provides a definitive diagnosis of ATTR-CM, allowing the differentiation between the amyloid fibril involved, making this test the center of the diagnostic algorithm due to its high sensitivity and specificity.

Author contributions MdelCMA, EAJC, and CAJC: have written the manuscript, collected the data, and performed the statistical analysis. VPN and AMM: contributed to the diagnosis and follow-up of the patients. ARM: supervised the data collection and the study design.

Funding The authors declare that no funds, grants, or other support were received during the preparation of this manuscript. The authors have no relevant financial or non-financial interests to disclose.

Declarations

Competing interests The authors declare no competing interests.

Conflict of interest All authors have approved the manuscript and agree with its submission to this Journal and have not declared any conflicts of interest.

Ethical approval This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki. Approval was granted by the Galician (Santiago-Lugo) Clinical Research Ethics Committee under reference number 2021/371.

Consent for publication We confirm that neither the manuscript nor any parts of its content are currently under consideration or published in another journal.

Consent to participate Patients have given their written consent and permission to reproduce and distribute the information in this study.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

1. Singh V, Falk R, Di Carli M, Kijewski M, Rapezzi C, Dorbala S (2019) State-of-the-art radionuclide imaging in cardiac transthyretin amyloidosis. *J Nucl Cardiol* 26(1):158–173
2. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk R, Ferrari V (2019) ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2—evidence base and standardized methods of imaging. *J Card Fail* 25(11):e1–e39
3. Beretta M, Ramírez J, Kapitán M, López A, Mut F (2018) Amiloidosis cardíaca: valor del diagnóstico molecular con radiotrazadores. *Rev Urug Cardiol* 33(2):236–240
4. Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba M, Lopez-Sainz A, Giannoni A (2020) Multiparametric echocardiography scores for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 13(4):909–920
5. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A et al (2021) Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 42(16):1554–1568
6. Gillmore J, Maurer M, Falk R, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A (2016) Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 133(24):2404–12
7. Povar-Echeverría M, Auquilla-Clavijo P, Povar-Marco B, Moreno-Esteban E, Figueras-Villalba M (2020) Cardiac amyloidosis: a review of a series of cases. *Arch Cardiol Mex* 90(3):259–265
8. González-López E, López-Sainz A, Garcia-Pavia P (2017) Diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis cardíaca por transtiretina. *Progreso y esperanza Rev Esp Cardiol* 70(11):991–1004
9. Martinez-Naharro A, Baksi A, Hawkins P, Fontana M (2020) Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol* 17(7):413–426
10. Ruberg F, Grogan M, Hanna M, Kelly J, Maurer M (2019) Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 73(22):2872–2891
11. Haro-del Moral F, Pubul-Núñez V, Casáns-Tormo I, Jiménez-Heffernan A, Ruano-Pérez R (2020) Gammagrafía cardíaca con ^{99m}Tc-difosfonatos en la amiloidosis cardíaca. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 39(4):254–266
12. Di-Nunzio D, Recupero A, De-Gregorio C, Concetta Z, Scipione C, Di-Bella G (2019) Echocardiographic findings in cardiac amyloidosis: inside two-dimensional, doppler, and strain imaging. *Curr Cardiol Rep*. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1094-z>
13. Hanna M, Ruberg F, Maurer M, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk R et al (2020) Cardiac scintigraphy with technetium-99m-labeled bone-seeking tracers for suspected amyloidosis: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 75(22):2851–2862

14. Hotta V, Giorgi M, Fernandes F, Abduch M, Falcão A, Mady C (2020) Cardiac amyloidosis: non-invasive diagnosis. *Rev Assoc Med Bras* 66(3):345–352
15. Rubin J, Maurer M (2020) Cardiac amyloidosis: overlooked, underappreciated, and treatable. *Annu Rev Med* 71:203–219
16. Urbano-Moral J, Gangadharamurthy D, Comenzo R, Pandian N, Patel A (2015) Ecocardiografía speckle tracking (rastreo de marcas) tridimensional en la amiloidosis cardiaca de cadenas ligeras: estudio de los parámetros de mecánica miocárdica ventricular izquierda y derecha. *Rev Esp Cardiol* 68(8):657–664
17. Pericet-Rodríguez C, López-Aguilera J, Durán-Torralba C, Castillo-Domínguez J, Ruiz-Ortiz M, Perea-Armijo J et al (2022) Caracterización y pronóstico del paciente con amiloidosis cardiaca: experiencia de un centro. *Rev Esp Cardiol* 57(1):14–23
18. González-López E, Gagliardi C, Domínguez F, Quarta C, de Haro-Del MF, Milandri A et al (2017) Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 38(24):1895–1904
19. Barge-Caballero G, Vázquez-García R, Barge-Caballero E, Couto-Mallón D, Paniagua-Martín M, Barriales-Villa R et al (2021) Light chain and transthyretin cardiac amyloidosis: Clinical characteristics, natural history and prognostic factors. *Med Clin (Barc)* 156(8):369–378
20. Jain A, Zahra F (2021) Transthyretin amyloid cardiomyopathy (ATTR-CM). StatPearls, Tampa
21. García-Pavía P, Domínguez F, Gonzalez-Lopez E (2021) Transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Med Clin (Barc)* 156(3):126–134
22. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk R, Ferrari V et al (2021) Addendum to ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol* 28(4):1769–1774

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

En los últimos años, se han logrado grandes y numerosos avances en el diagnóstico no invasivo de la amiloidosis cardíaca, especialmente gracias al uso de pruebas de imagen cardíaca estructurales, funcionales y moleculares (ecocardiograma, RMC y gammagrafía con 99mTc-DPD), incentivadas por el desarrollo de opciones terapéuticas eficaces frente a esta patología. Todo ello ha incidido en el diagnóstico temprano y la tipificación del tipo de fibrilla amiloide implicada, convirtiéndolos en aspectos de gran relevancia para un manejo óptimo de estos pacientes. Considerando el papel central que tiene la gammagrafía con 99mTc-DPD en el actual algoritmo diagnóstico por imagen, esta Tesis abarca diferentes aspectos importantes en cuanto a su adquisición e interpretación en varios escenarios clínicos, la necesidad de complementarla con una SPECT centrada en tórax para un mayor rendimiento diagnóstico y sus ventajas frente al ecocardiograma y la RMC. Todo ello, a través de un compendio de estudios retrospectivos realizados en un mismo Hospital y centrados principalmente en la AC-ATTR.

En aras de una mejor comprensión, hemos subdividido la discusión en los siguientes apartados:

Pacientes y características clínicas basales:

La amiloidosis cardíaca se caracteriza por ser una entidad que carece de una presentación clínica típica; por el contrario, tiende a manifestarse dentro de un conjunto de signos y síntomas cardíacos y extracardíacos, denominados “banderas rojas”, que permiten sospechar la enfermedad en individuos con unas características demográficas determinadas,

asociadas a la presencia de hallazgos en imágenes cardíacas compatibles. Es así como, al igual que en otras series publicadas previamente (1) (14) (18), el paciente típico en nuestros estudios resultó ser predominantemente del género masculino (69,9%), con una media de edad mayor de 80 años, en los que predominaba de forma significativa el diagnóstico de AC-ATTR (89,4%) sobre el de AC-AL (10,6%).

Al realizar un subanálisis de la población diagnosticada de AC-ATTR en el tercer artículo, se corroboró la información epidemiológica descrita en la literatura, al estar la muestra estudiada constituida principalmente por hombres, con una media de edad superior a los 80 años, entre los que prevaleció un fenotipo clínico de IC progresiva con FEVI conservada en las fases iniciales. Otros escenarios clínicos típicos, se caracterizaron por la existencia de FA como arritmia más común, estenosis aórtica asociada en un porcentaje no despreciable (23,6%) de los casos y cuadros de STC y ECL, hallazgos descritos también por otros grupos (13) (14). Éste último dato, está en relación con la conocida afectación de tejidos blandos en la AC-ATTRwt, que frecuentemente precede en años a las manifestaciones cardíacas (22).

Asimismo, entre los hallazgos más relevantes de las pruebas de imagen, se obtuvo en primer lugar, una alta proporción de pacientes con HVI superior a 12mm, siendo esto indicativo de infiltración amiloide en ausencia de cualquier otra causa plausible de hipertrofia ventricular según varios autores (19) (15); especialmente si se encuentra en pacientes de edad avanzada que asocian clínica de IC con FEVI conservada, miocardiopatía hipertrófica o estenosis aórtica severa (18). En segundo lugar, constatamos el patrón típico “*cherry on the top*” en el ecocardiograma “*strain*”; considerado el signo más específico para descartar el diagnóstico de amiloidosis cardíaca, aunque incapaz de diferenciar ATTR vs AL, tal como describen Dorbala y cols. (19).

Dado que los depósitos ATTR se han encontrado en un porcentaje significativo de pacientes en los escenarios clínicos mencionados, y que es posible el diagnóstico no invasivo; Garcia-Pavia y cols. (18), recomiendan el despistaje de la cardiopatía amiloidótica en individuos con un aumento del grosor de la pared del VI, que asocien insuficiencia cardíaca, estenosis

aórtica o signos y síntomas denominados “banderas rojas”, particularmente si tienen una edad superior a los 65 años.

Es de destacar, que los 19 pacientes sometidos a estudio genético resultaron negativos para mutaciones en la TTR (AC-ATTRwt). Este hecho no resulta inesperado, al coincidir con lo descrito por Haro-del Moral y cols. (1), que afirman que el tipo más común de AC es la ATTRwt, aunque su verdadera prevalencia es desconocida. De igual forma, González-López y cols. (4), alegan que hay varios datos que sugieren que la AC-ATTRwt es una entidad infradiagnosticada y que probablemente se trate de la amiloidosis cardíaca más frecuente.

Diagnóstico no invasivo de la amiloidosis cardíaca:

La AC ha sido considerada una entidad tradicionalmente infradiagnosticada, dada la inespecificidad del cuadro clínico y la complejidad del diagnóstico, al requerir de métodos complejos e invasivos como la biopsia endomiocárdica (estándar de oro), disponible sólo en centros especializados. Todo ello, conllevaba un considerable retraso diagnóstico, en el contexto de una patología con opciones terapéuticas muy limitadas (4) (25).

Actualmente, los grandes avances obtenidos en las técnicas de diagnóstico por imagen para la AC y el surgimiento de estrategias terapéuticas eficaces, han priorizado ciertos aspectos como la necesidad de obtener un diagnóstico temprano y la tipificación precisa del tipo de fibrilla amiloide. Es por ello, que desde el año 2016 se cuenta con un algoritmo diagnóstico no invasivo para la AC, propuesto por Gillmore y cols (26), de gran utilidad en el reconocimiento precoz de la AC-ATTR y su diferenciación de la AC-AL.

Basados en dicho algoritmo, se logró diagnosticar correctamente de AC-ATTR a una alta proporción de los pacientes estudiados (90% aproximadamente) en dos de los estudios incluidos en la Tesis (primero y tercero), al asociar un grado de captación 2/3 en la gammagrafía con ^{99m}Tc-DPD según la escala de Perugini y carecer de un pico monoclonal en sangre y orina (1) (18). Dicha combinación, según Gillmore y cols. (26), cuenta con una especificidad diagnóstica y valor predictivo positivo

para AC-ATTR del 100%. Por su parte, los casos dudosos representados por aquellos individuos con un grado 1 de captación gammagráfica o un índice C/HC entre 1 y 1,29 en imágenes adquiridas a las 3h P.I según lo establecido en la literatura (19) (47), requirieron de estudios adicionales para la obtención del diagnóstico final. Dado que el porcentaje de pacientes incluidos en esta categoría resultó ser significativo, en el primer estudio se propuso un nuevo método de interpretación del estudio gammagráfico, que mejora la valoración obtenida con el método visual de Perugini y cols. (32), haciéndolo más objetivo al proporcionar un rango de valores específicos a cada grado. Ello reducía, por tanto, las diferencias inter-observador y lograba reclasificar los casos dudosos con mayor precisión, al reducir el porcentaje de pacientes clasificados como grado 1 en un 31,5%. Sin embargo, dicho método deberá ser validado en estudios sucesivos prospectivos y con un mayor número de muestra.

Adquisición e interpretación de la gammagrafía

A pesar de los logros obtenidos en las pruebas diagnósticas no invasivas, la AC sigue planteando dificultades para la obtención de un diagnóstico definitivo de forma precoz, debido a la falta de un consenso estandarizado sobre el protocolo de adquisición de las imágenes y los diversos matices o escenarios clínicos que se pueden presentar en la interpretación del algoritmo diagnóstico. Ello ha generado la necesidad de recurrir a la obtención de una biopsia endomiocárdica o extracardiaca para confirmar o descartar el diagnóstico de la AC y, por tanto, retrasando el mismo.

En vista de ello, la Sociedad Americana de Cardiología Nuclear (ASNC) reunió en el año 2019 a un grupo de expertos en imagen cardiovascular y amiloidosis, integrado por un representante de cada una de las distintas sociedades de cardiología y medicina nuclear europeas y americanas, con la finalidad de crear un consenso que definiera los protocolos técnicos estandarizados para la adquisición, interpretación e informe de las pruebas de imagen empleadas en el diagnóstico de la AC (19) (48).

En cuanto a la adquisición de la imagen gammagráfica con ^{99m}Tc -DPD, inicialmente sólo se consideraba necesaria la obtención de imágenes planares de cuerpo completo en proyecciones anterior y posterior.

Sin embargo, a partir del año 2019, con la publicación del Consenso de Expertos previamente mencionado, se asoció la adquisición de una imagen selectiva centrada en tórax en proyección oblicua anterior izquierda, que permitiera determinar la extensión de los depósitos amiloides en el miocardio. Por su parte, la obtención de una SPECT centrada en tórax fue considerada aconsejable, pero no obligatoria (1) (19) (48). Siguiendo dicho protocolo de adquisición, los resultados plasmados en el primer estudio, demuestran la obtención de un diagnóstico correcto de AC-ATTR en más del 90% de los casos, aplicando los principales métodos de interpretación gammagráfica conocidos (se comentarán a continuación), sin necesidad de recurrir a pruebas invasivas. Posteriormente, en un segundo estudio realizado con una muestra de menor tamaño (46 pacientes) recolectada durante el año 2021, en la que se realizó de forma protocolar la adquisición de una gammagrafía de cuerpo completo asociada a una SPECT centrada en tórax, se validó de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$) a la SPECT como complemento de la imagen planar, al aportar un valor añadido al diagnóstico de los pacientes con AC, por ser una prueba más objetiva y específica. Éste último resultado, es acorde con las recomendaciones expuestas en el adendum del consenso de expertos de las sociedades ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI (31), publicado en julio de 2021, sobre los protocolos de adquisición e interpretación de los estudios moleculares en el diagnóstico no invasivo de la AC, que establece el uso obligatorio de la SPECT en todo paciente que muestre algún grado de captación miocárdica. De igual forma, algunos datos aportados en el segundo estudio apoyan el empleo de la SPECT centrada en tórax como parte esencial del algoritmo diagnóstico, al demostrar una mayor precisión de los grados de Perugini en la SPECT que en la imagen planar, por permitir una visualización directa de la captación del radiofármaco en el miocardio, sin interferencia del “pool” vascular o del tejido óseo, reclasificando así, 4 pacientes de grado 3 al grado 2 y uno del grado 0 al grado 1. En concordancia con estos resultados, Sperry y cols. (49), habían afirmado en un estudio previo, que la SPECT es de gran utilidad para separar la captación miocárdica de la actividad persistente en el “pool” vascular (50).

Respecto a los distintos métodos de interpretación gammagráfica existentes, es importante destacar la evolución que han demostrado en el tiempo, quedando algunos de ellos actualmente en el olvido. En la práctica clínica diaria, los métodos de interpretación más validados en la bibliografía existente son el semicuantitativo o escala visual de Perugini y cols. (32) y el cuantitativo o índice C/HC (33). En el primero de ellos, se cataloga el grado de captación miocárdica respecto a la ósea en 4 grados (del 0 al 3); considerándose diagnóstico de AC-ATTR los grados 2 y 3 (captación miocárdica igual o superior a la captación ósea respectivamente). En el primer estudio incluido en esta Tesis Doctoral, dicho método permitió diagnosticar correctamente el 91,3% (N = 74) de todos los pacientes con un diagnóstico definitivo de AC-ATTR y descartarlo en el 92,5% de los mismos. Asimismo, la escala visual determinó que la mayoría de los pacientes con AC-ATTR son grado 3 (81,5%), mientras que la mayoría de los casos de AC-AL son grado 1 (55,6%) y grado 0 (33,3%). Dichos resultados resultan concordantes con Perugini y cols. (32), quienes encontraron que un grado visual ≥ 2 en las gammagrafías con ^{99m}Tc -DPD, mostraba una sensibilidad del 100% para identificar amiloidosis cardíaca ATTR y una especificidad similar para distinguirla de la AC-AL y sujetos de control. De igual forma, estudios posteriores confirmaron la alta sensibilidad para detectar amiloidosis cardíaca ATTR y demostraron que se puede observar una captación leve de ^{99m}Tc -DPD (Grado 1) en pacientes con otros subtipos de amiloidosis cardíaca (Ej: AC-AL) (19).

Por su parte, el método cuantitativo (índice C/HC), tuvo inicialmente una escasa aceptación en la práctica clínica diaria, debido a la falta de un punto de corte estandarizado. En primer lugar, Bokhari y cols. (33), establecieron un umbral único de 1,5 (C/HC $< 1,5$ negativo y C/HC $> 1,5$ positivo) en imágenes adquiridas a 1h post-inyección del radiofármaco denominado ^{99m}Tc -Pirofosfato (^{99m}Tc -PYP), demostrando una alta rentabilidad diagnóstica para la AC-ATTR, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 100%. Posteriormente Gallini y cols. (51) realizaron un estudio similar usando ^{99m}Tc -hidroximetilen difosfonato (^{99m}Tc -HMDP), e informaron que un umbral único para el índice C/HC de 1,37 aportaba una sensibilidad del 98% y una especificidad similar

(52). Finalmente, Sperry y cols. (49), llevaron a cabo un diseño de estudio más equilibrado y obtuvieron imágenes planares y SPECT/TC a las 1 y 3 horas P.I de ^{99m}Tc -PYP; aplicando un umbral de 1,5 en las imágenes de 1h P.I y de 1,3 en las imágenes a las 3 horas P.I (50).

Tras valorar la evolución mostrada por el método cuantitativo, se decidió valorar en el primer estudio, que punto de corte sería el más adecuado para emplear en las imágenes adquiridas a las 3h P.I del radiofármaco ^{99m}Tc -DPD. Se demostró que un umbral único de 1,3 ($C/HC < 1,3$ negativo y $C/HC > 1,3$ positivo) logró diagnosticar correctamente un 93,8% de los pacientes con AC-ATTR, mostrando una mayor sensibilidad ($S = 94\%$) que el umbral de 1,5 ($S = 89\%$), sin reducir su especificidad ($E = 98\%$ en ambos casos), siendo estos hallazgos estadísticamente significativos ($p < 0,05$). Asimismo, dicho punto de corte proporcionó un menor porcentaje de pacientes equívocos (24,1%) respecto al punto de corte de 1,5 (26,5%). Estos resultados, concuerdan con el estudio de Castano y cols. (53), quienes afirman que al transcurrir 3h entre la administración del radiofármaco y la posterior adquisición de la imagen, la actividad aumenta a nivel óseo, lo que conduce a una disminución de las relaciones C/HC y, por tanto, se requiere un ajuste del umbral a 1,3.

Teniendo en cuenta ambos métodos de interpretación existentes (semicuantitativo y cuantitativo), la ASNC publicó en el 2019 unos “*practice points*” (47) que catalogan a los pacientes con sospecha de AC en tres grupos: altamente sugestivo de AC-ATTR (grados 2/3 o índice $C/HC > 1,5$), no sugestivo de AC-ATTR (grado 0 o índice $C/HC < 1$) y equívoco (grado 1 o índice C/HC entre 1 y 1,5). Basándonos en esta clasificación, pudimos concluir en el primer estudio, que el método cuantitativo clasificó más casos como “equívocos” que el método semicuantitativo ($N = 45$ vs $N = 19$ respectivamente), hallazgo similar al descrito en el estudio de Régis y cols., quienes concluyeron que el índice H/HC con los puntos de corte establecidos en los “*points practice*” de la ASNC en imágenes adquiridas 1h P.I de ^{99m}Tc -PYP, resultó en una alta proporción de estudios equívocos, mientras que el método semicuantitativo en la SPECT a 1 o 3 horas P.I produjo un número significativamente menor (50) (52). Ello llevó a este grupo de investigación a afirmar que, la alta proporción

de casos equívocos podrían estar relacionados con el límite inferior del umbral (valor 1), ya que una cantidad significativa de actividad en el “pool vascular” de las cavidades cardíacas, puede conducir a un índice C/HC de 1 en la mayoría de los individuos (52).

Sin embargo, en la actualidad el reciente adendum publicado en el 2021 sobre el consenso de expertos de la ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI (31); limita el uso del índice C/HC a los casos catalogados como equívocos según la escala visual, ya que podría ser útil para reclasificar un grado 1 como positivo (grado 2) o negativo.

Utilidad de la SPECT en el diagnóstico de la AC:

El uso obligatorio de la SPECT en el diagnóstico no invasivo de la amiloidosis cardíaca, surge en julio del 2021 con la publicación del adendum del consenso de expertos de las sociedades ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI (31). Dicha guía, es creada como consecuencia de la creciente preocupación sobre la obtención de diagnósticos erróneos basados únicamente en la interpretación de imágenes planares, sin confirmación tomográfica (SPECT) de la localización de los depósitos, considerando que un diagnóstico incorrecto generaría un tratamiento inapropiado y malos resultados para los pacientes.

Es así, como el actual algoritmo recomienda la adquisición de la SPECT en todos aquellos pacientes que presenten algún grado de captación miocárdica en la imagen planar; ello sirve para corroborar que la actividad se encuentra en el miocardio, diferenciándola de la actividad residual en el “pool” vascular y la superposición del tejido óseo (aspectos ya comentados en el punto anterior), así como confirmar la existencia de un patrón de distribución difuso del radiofármaco (16) (19) (31).

Los datos obtenidos en el segundo estudio, demostraron un predominio significativo en la SPECT del patrón de distribución difuso del radiofármaco en las paredes del VI de los individuos diagnosticados de AC-ATTR, datos consistentes con el hecho de que la captación difusa es típica en la amiloidosis cardíaca, mientras que la captación focal puede estar en relación con un cuadro de amiloidosis cardíaca temprana o el antecedente de un infarto de miocardio agudo o subagudo (19).

Asimismo, la imagen aportada por la SPECT permite identificar que segmentos del VI son los que muestran una mayor intensidad de captación, y que por tanto podrían encontrarse más afectados. En nuestro segundo estudio, encontramos que el segmento del corazón más afectado (mayor intensidad de captación y DPDload) es el septo, seguido de la pared lateral y el ápex, respectivamente. Dichos resultados fueron concordantes con los obtenidos en los estudios de Lofbacka y cols. (54) y Ross y cols. (25); quienes reportaron una heterogeneidad en la distribución de la captación del radiofármaco sobre el corazón, donde es más probable que se localice en las regiones septal y basal que en las regiones lateral y apical.

Actualmente, no se dispone de pruebas que permitan cuantificar con precisión la carga amiloide presente en el VI y por tanto hacer un seguimiento a largo plazo de los pacientes diagnosticados de AC, valorando respuesta al tratamiento y progresión de la enfermedad. Es por ello, que los nuevos estudios sobre el uso de la SPECT en el diagnóstico de la AC, se están centrando en determinar técnicas de cuantificación de la carga amiloide que permitan llevar a cabo dicho seguimiento. En el segundo artículo de esta Tesis Doctoral, se intentó validar el método propuesto por Löfbacka y cols. (54); sin embargo, nuestros resultados no fueron del todo exitosos, probablemente por haber empleado una muestra muy pequeña, con el consiguiente uso de pruebas estadísticas no paramétricas.

Algunos datos de interés al estimar la carga amiloide (DPDload), incluyeron la existencia de una relación estadísticamente significativa entre el DPDload (carga amiloide) y los grados de Perugini ($p: 0,02$), sugiriendo que el grado de captación mostrado en la prueba gammagráfica está relacionado con la magnitud de carga amiloide existente en el miocardio. Este resultado parece apoyar la teoría de Pilebro y cols. (55) que plantea que la afinidad que muestra el ^{99m}Tc -DPD por los depósitos amiloides está fuertemente relacionada con la composición de la propia fibrilla amiloide y no por su contenido en calcio (1). Asimismo, al igual que en el estudio de Lofbacka y cols (54), se obtuvo valores más bajos del DPDmean y DPDload en el segmento apical del VI, que en el septo y la cara lateral, datos concordantes con la fisiopatología conocida de la AC, en la que el ápex es la zona menos afectada, mostrando un patrón de preservación

apical ampliamente descrito y demostrado en el ecocardiograma “*strain*”, que perdura hasta las fases más avanzadas de la enfermedad (56).

Comparación de la gammagrafía con 99mTc-DPD con pruebas estructurales (ecocardiograma y RMC):

Como se ha venido comentado en los puntos previos, actualmente es posible realizar el diagnóstico de la AC mediante el uso de criterios no invasivos, con una alta sensibilidad y una especificidad cercana al 100%, en el contexto de pacientes que muestran hallazgos ecocardiográficos y/o RMC típicos, siempre y cuando exista una captación miocárdica de grado 2 o 3 en la gammagrafía con 99mTc-DPD y se excluya definitivamente la existencia de una discrasia clonal en sangre y orina (CLL, EIPS y EIPO) (18) (26) (31). Basados en esta premisa, los resultados obtenidos en el tercer estudio, apoyan el papel central que desempeña la gammagrafía con 99mTc-DPD en el diagnóstico no invasivo de la AC-ATTR, al compararla con las pruebas estructurales (ecocardiograma y RMC).

Si bien es cierto que la ecocardiografía juega un papel importante en el diagnóstico no invasivo de la amiloidosis cardíaca, gracias a que permite evaluar la estructura y función del miocardio y a su uso generalizado como prueba de primera línea en pacientes con insuficiencia cardíaca, por sí sola no es suficiente para plantear un diagnóstico definitivo, dada la inespecificidad de sus hallazgos, requiriendo de una combinación de parámetros convencionales y de remodelado del VI (*strain*) para establecer una sospecha diagnóstica inicial (4) (19). Tomando esto en cuenta, al comparar en el tercer estudio, la rentabilidad diagnóstica de la gammagrafía con 99mTc-DPD (S: 90,7% y E: 100%) con la del ecocardiograma (S: 74,6% y E: 62,5%), la primera resultó ser superior de forma estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Asimismo, se obtuvieron resultados similares al compararla también con los datos aportados por la escala de puntuación desarrollada por Boldrini y cols. (57), denominada “*IWT score*”; cuya finalidad fue incrementar la precisión diagnóstica del ecocardiograma, combinando variables tradicionales con las derivadas del *strain*, objetivo que logra alcanzar sin llegar a superar al estudio gammagráfico, como consecuencia de que la mayoría de los pacientes a los

que se les aplica el “*IWT score*”, son catalogados en la categoría intermedia (2-7 puntos), la cual requiere de pruebas adicionales para obtener un diagnóstico definitivo. Este resultado es equiparable al del estudio multicéntrico de Boldrini y cols. (57), quienes concluyen que, en pacientes con un fenotipo hipertrófico, se requerirán más pruebas de confirmación para concretar el diagnóstico definitivo de AC (S: 93% y E: 43%). Sin embargo, resaltan que dicha escala podría constituir una herramienta valiosa para respaldar la sospecha clínica temprana de amiloidosis.

En este punto es necesario resaltar, que los datos publicados en los últimos años, indican que de los parámetros aportados por la modalidad ecocardiográfica *strain* por *speckle-tracking* (rastreo de marcas), los de mayor utilidad en el diagnóstico de la AC por permitir la detección de una afectación miocárdica en fases tempranas son, el strain longitudinal global (SLG) del ventrículo izquierdo y el RELAPS (preservación apical relativa). El primero de ellos, suele estar significativamente reducido (valores $< -15\%$; es decir próximos al 0) a expensas de los segmentos basales y medios con valores preservados en los segmentos apicales, incluso cuando la FEVI esta conservada (17) (19) (58); en concordancia con dicha información, los datos obtenidos en el tercer estudio mostraron que un 73,7% de los pacientes presentó un SLG < -15 (límite establecido en el consenso (19)) y un 57,3% un SLG < -13 (límite establecido en el estudio multiparamétrico que diseñó el “*IWT score*” (57)), valores que permitieron obtener el patrón típico en el ojo de buey conocido como “cherry on the top” en el 76,3% de los casos. De forma similar, el segundo parámetro indica la existencia de una preservación apical relativa (cociente del promedio del strain longitudinal apical entre la suma del promedio del strain medio y basal), con la finalidad de diferenciar el engrosamiento de la pared del VI causada por AC de otras causas más frecuente como la cardiopatía hipertensiva y la estenosis aótica (59). Según Phelan y cols. (60), un valor del RELAPS superior a 1,0 es compatible con AC, con una sensibilidad de 93% y una especificidad del 82%; sin embargo, los resultados del tercer artículo mostraron una sensibilidad de este parámetro en torno al 65%, que; a pesar de no ser un valor despreciable, no alcanza los valores tan elevados reportados en el estudio de Phelan.

Por otra parte, es importante mencionar que 7 de los 124 pacientes incluidos en el tercer estudio, con diagnóstico definitivo de AC-ATTR según criterios internacionales, mostraron un resultado negativo en el ecocardiograma realizado previo al estudio gammagráfico, que fue positivo (grado 2-3). Dicho hallazgo, coincide con parte de la bibliografía disponible, que afirma que las pruebas de imagen molecular pueden detectar un compromiso cardíaco temprano, incluso cuando las imágenes estructurales aún son normales, como la ecocardiografía y la resonancia cardíaca (4) (61). Posteriormente, se repitió el ecocardiograma dada la positividad de la gammagrafía, obteniéndose en esta oportunidad, datos sugestivos de AC en un 85,7% de los casos; probablemente debido a que se realizó un estudio más condicionado y guiado a la detección de esta patología. Estos resultados resaltan la importancia de tener en cuenta a esta entidad entre los posibles diagnósticos diferenciales de los individuos que consultan con cuadros de IC, principalmente si se acompañan de una FEVI preservada y edad avanzada (>80 años); para evitar que sea pasada por alto.

Respecto a la resonancia cardíaca, es sabido que cumple un papel relevante en el diagnóstico no invasivo de la AC, por su capacidad de caracterizar los tejidos y proporcionar una evaluación morfológica y funcional con imágenes de alta resolución. Asimismo, es de utilidad en la diferenciación de la amiloidosis cardíaca de otras miocardiopatías que cursan con un aumento del grosor de la pared del VI, y la detección precoz del compromiso cardíaco en pacientes con evidencia de amiloidosis sistémica (19). Tradicionalmente, se consideraba que la AC cursaba con una hipertrofia concéntrica y simétrica del ventrículo izquierdo; sin embargo, la RMC ha permitido demostrar que el fenotipo morfológico más común de los pacientes con AC-ATTR es la hipertrofia asimétrica del VI, presente en el 79% de todos los pacientes (24).

En un pequeño subanálisis realizado en el tercer artículo, incluyendo únicamente 16 paciente con RMC, se obtuvo una rentabilidad diagnóstica de la resonancia similar a la de la gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD, mostrando una sensibilidad en torno al 80% y una especificidad del 100%. Similares resultados fueron obtenidos por otros autores, quienes afirmaron que el patrón típico de realce tardío con gadolinio (LGE) en

la resonancia, tiene una sensibilidad diagnóstica entre el 85% y 90% (62) (63). De igual forma, un meta-análisis del 2016 basado en siete estudios, estimó una sensibilidad y especificidad del 85% y 92% respectivamente, para el LGE en el diagnóstico de la AC (64).

No obstante, a pesar de la alta rentabilidad diagnóstica mostrada por la RMC, es importante mencionar que cuenta con una serie de limitaciones que impiden su uso rutinario, como: un tiempo prolongado de adquisición, el uso de contraste con gadolinio (contraindicado en insuficiencia renal y alergia al mismo), un costo elevado y el ser observador dependiente (24).

En definitiva, podemos decir que los parámetros ecocardiográficos y de la RMC, pueden ayudar a identificar a los pacientes con amiloidosis cardíaca, pero no permiten la diferenciación de los tipos de ATTR (ATTRwt, ATTRv) y AL (65) (66). Es por ello que, en la actualidad, la única modalidad de imagen que puede diagnosticar con precisión AC-ATTR sin necesidad de una biopsia endomiocárdica, es la gammagrafía con ^{99m}Tc-DPD (23); que a su vez detecta afectación cardíaca de forma precoz, incluso en pacientes asintomáticos, dándose casos de diagnóstico incidental a raíz de una gammagrafía solicitada por indicación reumática u oncológica (4).

Papel de los biomarcadores cardíacos en la AC:

La historia natural de la AC en ausencia de tratamiento conduce a un compromiso rápidamente progresivo del corazón, asociándose a una alta morbi-mortalidad que genera un peor pronóstico en la AC-AL (supervivencia de 6 a 12 meses) que en la AC-ATTR (supervivencia de 3 a 5 años) (25) (36). Diversos estudios indican que algunos biomarcadores cardíacos específicos, como la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y la troponina, han demostrado ser potentes indicadores de pronóstico principalmente en la AC-AL (66), así como una posible guía en las estrategias terapéuticas (24). Para ello, existen varios sistemas de estadificación pronóstica aprobados para la AC-AL según biomarcadores, de los cuales el más empleado en la actualidad es el creado por la Clínica de Mayo en el año 2012 (39), con el cual

se puede catalogar a los pacientes en riesgo bajo, medio o alto, según los biomarcadores estén en rangos normales o estén alterados uno o ambos respectivamente (tal como se reflejó detalladamente en la introducción).

Por su parte, en la AC-ATTR no existía suficiente información respecto al papel que desempeñaban estos biomarcadores en la evolución de la enfermedad; sin embargo, eran empleados de forma rutinaria al momento del diagnóstico, como indicadores del grado de insuficiencia cardíaca (2) (15). Es así, como en el año 2016 la Clínica de Mayo diseñó el primer sistema de estadificación pronóstica para la AC-ATTR, similar al usado en la AC-AL, utilizando unos valores umbrales un poco más elevados y concluyendo que este novedoso sistema proporciona información pronóstica importante y permite la estratificación del riesgo en una era de estrategias terapéuticas que emergen rápidamente (40).

Generalmente, las cifras de NT-proBNP tienden a ser más bajas en la AC-ATTR que en la AC-AL, reflejando esto dos mecanismos fisiopatológicos distintos, que consisten en: un efecto tóxico directo de las cadenas ligeras en la Amiloidosis AL frente al daño inducido por los protofilamentos en la amiloidosis ATTR (4). Este hecho explica el porqué de los distintos valores umbrales empleados en los sistemas de estadificación.

Tomando en cuenta toda la información disponible sobre el papel de los biomarcadores en la AC, en el segundo artículo se relacionaron los estadios pronósticos propuestos por la Clínica de Mayo para la AC-ATTR, con la mortalidad de la muestra estudiada, obteniendo resultados estadísticamente significativos, que concuerdan con la premisa de que cuanto mayor es el estadio, peor pronóstico y por tanto mayor mortalidad. Asimismo, en concordancia con estos resultados, en el tercer artículo se encontró que la mayoría de los pacientes estudiados fueron catalogados en un estadio III (mal pronóstico), en el que la mortalidad asociada no fue despreciable (31,6%); quedando reflejado el hecho de que se trata de una miocardiopatía rápidamente progresiva y con una elevada mortalidad, principalmente si no recibe tratamiento oportuno.

Podríamos decir entonces, que un sencillo sistema de estadificación según biomarcadores cardíacos es de gran utilidad en la valoración de esta patología; no solo por su disponibilidad y bajo costo, sino también porque puede ayudar a guiar la toma de decisiones clínicas y terapéuticas.

Limitaciones de los estudios:

Los estudios incluidos en la Tesis, presentan algunas limitaciones que debemos tener en cuenta:

En primer lugar, la naturaleza observacional y retrospectiva de los mismos, que condiciona la posibilidad de sesgos típicos de selección, información y confusión, por lo que los resultados deberían ser considerados válidos sólo para el planteamiento de hipótesis en nuevas investigaciones. Seguidamente, encontramos el hecho de que los pacientes diagnosticados de AC que fueron incluidos en todos ellos, son pertenecientes a un solo centro hospitalario, lo que impide garantizar la validez externa de los resultados, así como la extrapolación de sus conclusiones a otras poblaciones.

Finalmente, cabe mencionar que el período de tiempo establecido para la inclusión de los pacientes en los distintos estudios (pacientes diagnosticados entre los años 2017 y 2021), coincidió con años de grandes cambios en los protocolos de adquisición e interpretación de la imagen gammagráfica, donde la SPECT pasa a ser catalogada como prueba obligatoria en el año 2021 (31). Hecho, que por una parte limitó el número de pacientes candidatos a participar en el segundo artículo, por no contar en el Servicio de Medicina Nuclear del CHUS, con un protocolo diagnóstico que incluyera la SPECT de uso rutinario hasta el año 2021, condicionando así el empleo de métodos estadísticos no paramétricos dado el tamaño muestral tan pequeño; y por otra, determinó la existencia de una cierta heterogeneidad en el tipo de imagen gammagráfica disponible para cada paciente.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

La presente tesis doctoral ha permitido realizar una revisión exhaustiva de la amiloidosis cardíaca (AC), una de las patologías de mayor interés médico en los últimos años, centrando la atención en el diagnóstico por imagen e intentando aportar soluciones a los interrogantes existentes durante el proceso diagnóstico.

Las conclusiones que derivan de cada uno de los trabajos realizados son las siguientes:

1. El método de diagnóstico ideal en la AC, sería un estudio no invasivo capaz de identificar la afectación cardíaca producida por la amiloidosis y que además confirmara el subtipo etiológico (ATTR o AL). Sin embargo, ninguna opción diagnóstica disponible actualmente, puede proporcionar esta información de forma individual.
2. El diagnóstico precoz y certero de los pacientes con sospecha de AC es fundamental para el inicio del tratamiento en las fases tempranas de la enfermedad, donde han demostrado ser más efectivos.
3. Hoy en día, se requiere de un enfoque multimodal de imágenes cardíacas, donde las pruebas estructurales (ecocardiograma y CRM) permitan detectar los daños funcionales y estructurales estableciendo una sospecha diagnóstica inicial, y la gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD proporcione un diagnóstico definitivo de AC-ATTR, ya que es la única prueba capaz de diferenciar el tipo de fibrilla amiloide implicada.

4. La gammagrafía cardiaca tiene una sensibilidad y especificidad diagnóstica superior al 90% para AC-ATTR, siendo capaz de detectar la afección cardíaca incluso cuando la ecocardiografía y la CRM todavía son normales.
5. El método de interpretación cuantitativo para la GC propuesto en el primer estudio, puede mejorar la interpretación de la escala visual de Perugini en el diagnóstico de la AC, reclasificando los casos dudosos (grado 1) de forma más precisa y objetiva, logrando reducir el porcentaje de casos grado 1 en un 31.5%.
6. La optimización del valor de corte del método de interpretación gammagráfico de Bokhari de 1,5 a 1,3, permite diagnosticar un mayor porcentaje de pacientes con AC-ATTR, aumentando la sensibilidad de 89% a 94% sin reducir la especificidad (98%).
7. La SPECT/CT centrada en tórax es necesaria para complementar las imágenes gammagráficas planares en el diagnóstico de la AC-ATTR, ya que permite confirmar la captación difusa del radiofármaco en el miocardio, descartando resultados falsos positivos.
8. La cuantificación de la carga de amiloide continúa siendo un área de investigación novedosa y compleja, que pretende validar un método estandarizado de cuantificación que permita el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de los pacientes con amiloidosis cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. de Haro-Del Moral F, Pubul-Núñez V, Casáns-Tormo I, Jiménez-Heffernan A, Ruano-Pérez R. Cardiac scintigraphy with ^{99m}Tc-diphosphonates in cardiac amyloidosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* (Engl Ed). 2020 Jul-Aug; 39(4): p. 254-266.
2. Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, Inomata T, Ueda M, Kubo T, et al. JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circ J*. 2020 Aug 25; 9(84): p. 1610-1671.
3. Ruiz-Mori E, Ayala-Bustamante L, Taxa-Rojas L, Pacheco-Román C, Alarcón-Santos JaBBJ. Amiloidosis cardiaca: reporte de un caso. *Horiz Med* (Lima). 2018; 4(18): p. 81-89.
4. González-López E, López-Sainz Á, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. Progress and Hope. *Rev Esp Cardiol* (Engl Ed). 2017 Nov; 11(70): p. 991-1004.
5. Carballeira Alvarez A, Correa García S, Llodio Uribeetxebarria A, Biurrun Mancisidor K, Vega Eraso J, Guisasola Iñiguez A. Amiloidosis: cuándo sospecharla en imagen. *SERAM*. 2018 Noviembre 20.
6. Lado F, Ferreiro M, Cabana B, Díez V, Maceda S, Antúnez J. Formación continuada del médico práctico. Amiloidosis. *Medicina Integral*. 2000 Septiembre; 36(4): p. 137-141.
7. Westermarck P, Araki S, Benson M, Cohen A, Frangione B, Masters C, et al. Nomenclature of amyloid fibril proteins. Report from the meeting of the International Nomenclature Committee on Amyloidosis, August 8-9, 1998. Part 1. Amyloid. 1999 Mar; 1(6): p. 63-6.
8. Benson M, Buxbaum J, Eisenberg D, Merlini G, Saraiva M, Sekijima Y, et al. Amyloid nomenclature 2020: update and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2020 Dec; 4(27): p. 217-222.

9. Alkhawam H, Patel D, Nguyen J, Easaw S, Al-Sadawi M, Syed U, et al. Cardiac amyloidosis: pathogenesis, clinical context, diagnosis and management options. *Acta Cardiol.* 2017 Aug; 4(72): p. 380-389.
- 10 Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison. *Manual de Medicina.* 20th ed. Jameson JL FAKDHSLDaLJ, editor.: McGraw Hill; 2020.
- 11 Barge Caballero G. *Amiloidosis cardiaca: caracterización clínica, manejo terapéutico y pronóstico.* doctoral T, editor. A Coruña: Universidad de Coruña; 2020.
- 12 Buxbaum J, Dispenzieri A, Eisenberg D, Fändrich M, Merlini G, Saraiva M, et al. Amyloid nomenclature 2022: update, novel proteins, and recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) Nomenclature Committee. *Amyloid.* 2022 Dec; 24(4): p. 213-219.
- 13 Dorbala S, Cuddy S, Falk R. How to Image Cardiac Amyloidosis: A Practical Approach. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Jun; 6(13): p. 1368-1383.
- 14 Rubin J, Maurer M. Cardiac Amyloidosis: Overlooked, Underappreciated, and Treatable. *Annu Rev Med.* 2020 Jan 27;(71): p. 203-219.
- 15 Kittleson M, Maurer M, Ambardekar A, Bullock-Palmer R, Chang P, Eisen H, et al. Cardiac Amyloidosis: Evolving Diagnosis and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2020 Jul 7; 142(1): p. 7-22.
- 16 Hanna M, Ruberg F, Maurer M, Dispenzieri A, Dorbala S, Falk R, et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 9; 22(75): p. 2851-2862.
- 17 Povar-Echeverría M, Auquilla-Clavijo P, Povar-Marco B, Moreno-Esteban E, Figueras-Villalba M. Cardiac amyloidosis: a review of a series of cases. *Arch Cardiol Mex.* 2020; 3(90): p. 259-265.
- 18 Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021 Apr 21; 42(16): p. 1554-1568.

- 19 Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk R, Ferrari V, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *J Card Fail*. 2019 Nov; 25(11): p. e1-e39.
- 20 Cibeira M, Bladé J. Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. In LIII Reunión Nacional de la SEHH y XXVII Congreso Nacional de la SETH. Programa Educacional. ; 2011. p. 13-18.
- 21 Hotta V, Giorgi M, Fernandes F, Abduch M, Falcão A, Mady C. Cardiac amyloidosis: non-invasive diagnosis. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2020 Mar; 3(66): p. 345-352.
- 22 Garcia-Pavia P, Domínguez F, Gonzalez-Lopez E. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Med Clin (Barc)*. 2021 Feb 12; 3(156): p. 126-134.
- 23 Ruberg F, Grogan M, Hanna M, Kelly J, Maurer M. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 11; 22(73): p. 2872-2891.
- 24 Martinez-Naharro A, Baksi A, Hawkins P, Fontana M. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Jul; 7(17): p. 413-426.
- 25 Ross J, Hutt D, Burniston M, Page J, Steeden J, Gillmore J, et al. Quantitation of ^{99m}Tc-DPD uptake in patients with transthyretin-related cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2018 Sep; 25(3): p. 203-210.
- 26 Gillmore J, Maurer M, Falk R, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2016 Jun 14; 133(24): p. 2404-2412.
- 27 Kula R, Engel W, Line B. Scanning for soft-tissue amyloid. *Lancet*. 1977 Jan 8; 1(8002): p. 92-93.
- 28 Stats M, JR. S. Varying levels of small microcalcifications and macrophages in ATTR and AL cardiac amyloidosis: implications for utilizing nuclear medicine studies to subtype amyloidosis. *Cardiovasc Pathol*. 2016 Sep-Oct; 25(5): p. 413-417.
- 29 Buroni F, Persico M, Lodola L, Concardi M, Aprile C. In vitro study: binding of ^{99m}Tc-DPD to synthetic amyloid fibrils. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci*. 2015 Oct; 28(4): p. 231-235.

- 30 Pilebro B, Suhr O, Näslund U, Westermarck P, Lindqvist P, Sundström T. (99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ups J Med Sci.* 2016; 121(1): p. 17-24.
- 31 Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk R, Ferrari V, et al. Addendum to ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMIMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 1 of 2-evidence base and standardized methods of imaging. *J Nucl Cardiol.* 2021 Aug; 28(4): p. 1769-1774.
- 32 Perugini E, Guidalotti P, Salvi F, Cooke R, 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 Sep 20; 46(6): p. 1076-1084.
- 33 Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, Deslisle S, Latif F, Maurer M. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 Mar 1; 6(2): p. 195-201.
- 34 Dispenzieri A, Gertz M, Kyle R, Lacy M, Burritt M, Therneau T, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol.* 2004 Sep 15; 22(18): p. 3751-3757.
- 35 Stelmach-Góldyś A, Zaborek-Łyczba M, Łyczba J, Garus B, Pasiarski M, Mertowska P, et al. Physiology, Diagnosis and Treatment of Cardiac Light Chain Amyloidosis. *J Clin Med.* 2022 Feb 9; 11(4): p. 911.
- 36 Antileo P, Herrera S, Winter J, Baeza R, Paredes A. Amiloidosis cardíaca: a propósito de un caso. *Rev Chil Cardiol.* 2015 Nov 07; 34(3): p. 207-213.
- 37 Bistola V, Parissis J, Foukarakis E, Valsamaki P, Anastasakis A, Koutsis G, et al. Practical recommendations for the diagnosis and management of transthyretin cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2021 jul; 26(4): p. 861-879.
- 38 Jung M, Chang S, Han E, Youn J. Multimodal Imaging and Biomarkers in Cardiac Amyloidosis. *Diagnostics (Basel).* 2022 Mar 3; 12(3): p. 627.

- 39 Kumar S, Dispenzieri A, Lacy M, Hayman S, Buadi F, Colby C, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012 Mar 20; 30(9): p. 989-995.
- 40 Grogan M, Scott C, Kyle R, Zeldenrust S, Gertz M, Lin G, et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 6; 68(10): p. 1014-1020.
- 41 Gillmore J, Damy T, Fontana M, Hutchinson M, Lachmann H, Martinez-Naharro A, et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J*. 2018 Aug 7; 39(30): p. 2799-2806.
- 42 Macedo A, Schwartzmann P, de Gusmão B, Melo M, Coelho-Filho O. Advances in the Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Curr Treat Options Oncol*. 2020 Apr 23; 21(5): p. 36.
- 43 Stern L, Patel J. Cardiac Amyloidosis Treatment.. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2022 Mar 14; 18(2): p. 59-72.
- 44 Mehra M, Canter C, Hannan M, Semigran M, Uber P, Baran D, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Jan; 35(1): p. 1-23.
- 45 Adam R, Coriu D, Jercan A, Bădeliță S, Popescu B, Damy T, et al. Progress and challenges in the treatment of cardiac amyloidosis: a review of the literature. *ESC Heart Fail*. 2021 Aug; 8(4): p. 2380-2396.
- 46 Falk R, Alexander K, Liao R, Dorbala S. AL (Light-Chain) Cardiac Amyloidosis: A Review of Diagnosis and Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Sep 20; 68(12): p. 1323-1341.
- 47 Dorbala S, Bokhari S, Miller E, Bullock-Palmer R, Soman P, Thompson R. ASNC cardiac amyloidosis practice points: 99mTechnetium-Pyrophosphate Imaging for Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *ASNC*. 2019 Feb;; p. 1-9.
- 48 Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, Dispenzieri A, Falk R, Ferrari V, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI expert consensus recommendations for multimodality imaging in cardiac amyloidosis: Part 2 of 2-Diagnostic criteria and appropriate utilization. *J Nucl Cardiol*. 2020 Apr; 27(2): p. 659-673.

- 49 Sperry B, Burgett E, Bybee K, McGhie A, O'Keefe J, Saeed I, et al. Technetium pyrophosphate nuclear scintigraphy for cardiac amyloidosis: Imaging at 1 vs 3 hours and planar vs SPECT/CT. *J Nucl Cardiol.* 2020 Oct; 27(5): p. 1802-1807.
- 50 Bokhari S CM. Tc-99m-PYP imaging for cardiac amyloidosis: Defining the best protocol before the flood gates burst. *J Nucl Cardiol.* 2020 Oct; 27(5): p. 1816-1819.
- 51 Gallini C, Tutino F, Martone R, Ciaccio A, Costanzo E, Taborchi G, et al. Semi-quantitative indices of cardiac uptake in patients with suspected cardiac amyloidosis undergoing 99mTc-HMDP scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* 2021 Feb; 28(1): p. 90-99.
- 52 Régis C, Harel F, Martineau P, Grégoire J, Abikhzer G, Juneau D, et al. Tc-99m-pyrophosphate scintigraphy for the diagnosis of ATTR cardiac amyloidosis: Comparison of quantitative and semi-quantitative approaches. *J Nucl Cardiol.* 2020 Oct; 27(5): p. 1808-1815.
- 53 Castano A, Haq M, Narotsky D, Goldsmith J, Weinberg R, Morgenstern R, et al. Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol.* 2016 Nov 1; 1(8): p. 880-889.
- 54 Löfbacka V, Axelsson J, Pilebro B, Suhr O, Lindqvist P, Sundström T. Cardiac transthyretin amyloidosis 99mTc-DPD SPECT correlates with strain echocardiography and biomarkers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Jun; 48(6): p. 1822-1832.
- 55 Pilebro B, Suhr O, Näslund U, Westermarck P, Lindqvist P, Sundström T. (99m)Tc-DPD uptake reflects amyloid fibril composition in hereditary transthyretin amyloidosis. *Ups J Med Sci.* 2016; 121(1): p. 17-24.
- 56 Di Nunzio D, Recupero A, de Gregorio C, Zito C, Carerj S, Di Bella G. Echocardiographic Findings in Cardiac Amyloidosis: Inside Two-Dimensional, Doppler, and Strain Imaging. *Curr Cardiol Rep.* 2019 Feb 12; 21(2): p. 7.
- 57 Boldrini M, Cappelli F, Chacko L, Restrepo-Cordoba M, Lopez-Sainz A, Giannoni A, et al. Multiparametric Echocardiography Scores for the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020 Apr; 13(4): p. 909-920.

- 58 Halliday B, Senior R, Pennell D. Assessing left ventricular systolic function: from ejection fraction to strain analysis. *Eur Heart J*. 2021 Feb 14; 42(7): p. 789-797.
- 59 Gorcsan J3, Delgado-Montero A. Refining Determination of Cardiac Involvement in Amyloidosis With Three-dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*.. 2015 Aug; 68(8): p. 647-648.
- 60 Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović Z, Hanna M, Plana J, 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 Oct; 98(19): p. 1442-1448.
- 61 Rapezzi C, Quarta C, Guidalotti P, Pettinato C, Fanti S, Leone O, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 Jun; 4(6): p. 659-670.
- 62 Karamitsos T, Piechnik S, Banypersad S, Fontana M, Ntusi N, Ferreira V, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr; 6(4): p. 488-497.
- 63 Syed I, Glockner J, Feng D, Araoz P, Martinez M, Edwards W, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 FEB; 3(2): p. 155-164.
- 64 Zhao L, Tian Z, Fang Q. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance for patients with suspected cardiac amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Jun 7; 16(129).
- 65 Jain A, Zahra F. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy (ATTR-CM).: StatPearls [Internet]; 2022.
- 66 Urbano-Moral J, Gangadharamurthy D, Comenzo R, Pandian N, Patel A. Ecocardiografía speckle tracking (rastreo de marcas) tridimensional en la amiloidosis cardiaca de cadenas ligeras: estudio de los parámetros de mecánica miocárdica ventricular izquierda y derecha. *Rev Esp Cardiol*. 2015; 68(8): p. 657-664.

APÉNDICES

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE SANTIAGO-LUGO

Ana Estany Gestal, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo,

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 23 de noviembre de 2021 el estudio:

Título: Imagen molecular en el diagnóstico de la Amiloidosis Cardíaca con 99mTc-Ácido 3,3-Difosfono-1,2-Propanodicarboxílico (99 mTC-DPD)
Versión: v3 de 28 de Octubre de 2021
Promotor/a: María del Carmen Mallón Araujo
Investigador/a: María del Carmen Mallón Araujo
Código de Registro: 2021/371

Y que este Comité, tomando en consideración la pertinencia del estudio, el conocimiento disponible, los requisitos legales aplicables y los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité, emite un dictamen FAVORABLE para la realización del citado estudio.

Documento asinado dixitalmente por:
Ana Estany Gestal (30/11/2021 13:36)
<https://sede.xunta.gal/ve?dove=SAOC-D454-BOAH-CF40-TTMR-NF14-NZGR-K163-8275-7809-81>

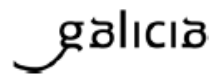


NOTA: Se le recuerda que en el caso de que en este estudio se recluten pacientes, el equipo investigador debe tener disponible el Documento de Consentimiento Informado (Hojas de Información y Hojas de Firma) tanto en *galego* como en castellano en el momento de comenzar el reclutamiento.

 Xacobeo 21-22



Xerencia do Servizo
Galego de Saúde



Y HACE CONSTAR QUE:

1.- El Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo cumple tanto en su composición como en sus PNTs los requisitos legales vigentes.

2.- La composición actual del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago-Lugo es:

Presidenta

Pilar Rodríguez Ledo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Vicepresidenta

María Mercedes Rodicio García. Médico especialista en Pediatría.

Secretaria

Ana Estany Gestal. Licenciada en Farmacia.

Vicesecretaria

Catalina Caamaño Isorna. Farmacéutica de Atención Primaria.

Vocales

Lorenzo Armenteros del Olmo. Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Beatriz Bernardez Ferrán. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria

Cristina Blanco Freire. Enfermera.

Francisco Campos Pérez. Licenciado en Biología.

Jesús Fernández Álvarez. Miembro lego.

Ricardo García Martínez. Licenciado en Derecho.

Eva Marcos Doldán. Analista-programadora.

Jesús Prego Domínguez. Enfermero.

Carlos Rodríguez Moreno. Médico especialista en Farmacología Clínica.

Juan Manuel Vázquez Lago. Médico especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.

Para que conste donde proceda, y a petición de quien proceda, en Santiago de Compostela,

La Secretaria del Comité Territorial de Ética de la Investigación de Santiago Lugo,

Documento asinado dixitalmente por:
Ana Estany Gestal (30/11/2021 15:36)
<https://sede.xunta.gal/verificador-sdoc-d4c4-b044-0f40-ttmr-nf34-nzgr-k163-8275-7809-81>



Licence to Publish

SPRINGER NATURE

Licensee:	Springer Nature B.V.	(the 'Licensee')
Journal Name:	The International Journal of Cardiovascular Imaging	(the 'Journal')
Manuscript Number:	bf066f86-5fd7-4dd8-99c4-2e894c919289	
Proposed Title of Article:	Cardiac scintigraphy and echocardiography assessment in the diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis	(the 'Article')
Author(s) [Please list all named Authors]:	María del Carmen Mallón Araujo, Estephany Abou Jokh Casas, Charigan Abou Jokh Casas, María Amparo Martínez Monzonis, Álvaro Ruibal Morell, Virginia Pubul Núñez	(the 'Author')
Corresponding Author Name:	Estephany Abou Jokh Casas	

1 Grant of Rights

- For good and valuable consideration, the Author hereby grants to the Licensee the perpetual, exclusive, world-wide, assignable, sublicensable and unlimited right to: publish, reproduce, copy, distribute, communicate, display publicly, sell, rent and/ or otherwise make available the article identified above, including any supplementary information and graphic elements therein (e.g. illustrations, charts, moving images) (the "Article") in any language, in any versions or editions in any and all forms and/or media of expression (including without limitation in connection with any and all end-user devices), whether now known or developed in the future. Without limitation, the above grant includes: (i) the right to edit, alter, adapt, adjust and prepare derivative works; (ii) all commercial use, advertising, and marketing rights, including without limitation graphic elements on the cover of the journal and in relation to social media; (iii) rights for any training, educational and/or instructional purposes; (iv) the right to add and/or remove links or combinations with other media/works; and (v) the right to create, use and/or license and/or sublicense content data or metadata of any kind in relation to the Article (including abstracts and summaries) without restriction. The above rights are granted in relation to the Article as a whole or any part and with or in relation to any other works.
- Without limiting the rights granted above, Licensee is granted the rights to use the Article for the purposes of analysis, testing, and development of publishing- and research-related workflows, systems, products, projects, and services; to confidentially share the Article with select third parties to do the same; and to retain and store the Article and any associated correspondence/files/forms to maintain the historical record, and to facilitate research integrity investigations. The grant of rights set forth in this clause (b) is irrevocable.
- The Licensee will have the right, but not the obligation, to exercise any or all of the rights granted herein. If the Licensee elects not to publish the Article for any reason, all publishing rights under this Agreement as set forth in clause 1.a) above will revert to the Author.

2 Copyright

Ownership of copyright in the Article will be vested in the name of the Author. When reproducing the Article or extracts from it, the Author will acknowledge and reference first publication in the Journal.

3 Use of Article Versions

- For purposes of this Agreement: (i) references to the "Article" include all versions of the Article; (ii) "Submitted Manuscript" means the version of the Article as first submitted by the Author; (iii) "Accepted Manuscript" means the version of the Article accepted for publication, but prior to copy-editing and typesetting; and (iv) "Version of Record" means the version of the Article published by the Licensee, after copy-editing and typesetting. Rights to all versions of the Manuscript are granted on an exclusive basis, except for the Submitted Manuscript, to which rights are granted on a non-exclusive basis.
- The Author may make the Submitted Manuscript available at any time and under any terms (including, but not limited to, under a CC BY licence), at the Author's discretion. Once the Article has been published, the Author will include an acknowledgement and provide a link to the Version of Record on the publisher's website: "This preprint has not undergone peer review (when applicable) or any post-submission improvements or corrections. The Version of Record of this article is published in [insert journal title], and is available online at [https://doi.org/\[insert DOI\]](https://doi.org/[insert DOI])".
- The Licensee grants to the Author (i) the right to make the Accepted Manuscript available on their own personal, self-maintained website immediately on acceptance, (ii) the right to make the

Accepted Manuscript available for public release on any of the following twelve (12) months after first publication (the "Embargo Period"): their employer's internal website; their institutional and/or funder repositories. Accepted Manuscripts may be deposited in such repositories immediately upon acceptance, provided they are not made publicly available until after the Embargo Period.

The rights granted to the Author with respect to the Accepted Manuscript are subject to the conditions that (i) the Accepted Manuscript is not enhanced or substantially reformatted by the Author or any third party, and (ii) the Author includes on the Accepted Manuscript an acknowledgement in the following form, together with a link to the published version on the publisher's website: "This version of the article has been accepted for publication, after peer review (when applicable) but is not the Version of Record and does not reflect post-acceptance improvements, or any corrections. The Version of Record is available online at: [http://dx.doi.org/\[insert DOI\]](http://dx.doi.org/[insert DOI]). Use of this Accepted Version is subject to the publisher's Accepted Manuscript terms of use <https://www.springernature.com/gp/open-research/policies/accepted-manuscript-terms>". Under no circumstances may an Accepted Manuscript be shared or distributed under a Creative Commons or other form of open access licence.

- d) The Licensee grants to the Author the following non-exclusive rights to the Version of Record, provided that, when reproducing the Version of Record or extracts from it, the Author acknowledges and references first publication in the Journal according to current citation standards. As a minimum, the acknowledgement must state: "First published in [Journal name, volume, page number, year] by Springer Nature".
- i. to reuse graphic elements created by the Author and contained in the Article, in presentations and other works created by them;
 - ii. the Author and any academic institution where they work at the time may reproduce the Article for the purpose of course teaching (but not for inclusion in course pack material for onward sale by libraries and institutions);
 - iii. to reuse the Version of Record or any part in a thesis written by the same Author, and to make a copy of that thesis available in a repository of the Author(s)' awarding academic institution, or other repository required by the awarding academic institution. An acknowledgement should be included in the citation: "Reproduced with permission from Springer Nature"; and
 - iv. to reproduce, or to allow a third party to reproduce the Article, in whole or in part, in any other type of work (other than thesis) written by the Author for distribution by a publisher after an embargo period of 12 months.

For clarity, where any graphic element is used on the cover of the Journal all intellectual property rights in any compilation constituting the cover will be vested solely in the Licensee, and the Author is not entitled to make or authorise any other person to make use of any such compilation without the prior written consent of the Licensee.

4 Warranties & Representations

Author warrants and represents that:

- a)
 - i. the Author is the sole copyright owner or has been authorised by any additional copyright owner(s) to grant the rights defined in clause 1,
 - ii. the Article does not infringe any intellectual property rights (including without limitation copyright, database rights or trade mark rights) or other third party rights and no licence from or payments to a third party are required to publish the Article,
 - iii. the Article has not been previously published or licensed, nor has the Author committed to licensing any version of the Article under a licence inconsistent with the terms of this Agreement,
 - iv. if the Article contains materials from other sources (e.g. illustrations, tables, text quotations), Author has obtained written permissions to the extent necessary from the copyright holder(s), to license to the Licensee the same rights as set out in clause 1 but on a non-exclusive basis and without the right to use any graphic elements on a stand-alone basis and has cited any such materials correctly;
- b) all of the facts contained in the Article are according to the current body of research true and accurate;

- c) nothing in the Article is obscene, defamatory, violates any right of privacy or publicity, infringes any other human, personal or other rights of any person or entity or is otherwise unlawful and that informed consent to publish has been obtained for any research participants;
- d) nothing in the Article infringes any duty of confidentiality owed to any third party or violates any contract, express or implied, of the Author;
- e) all institutional, governmental, and/or other approvals which may be required in connection with the research reflected in the Article have been obtained and continue in effect;
- f) all statements and declarations made by the Author in connection with the Article are true and correct; and
- g) the signatory who has signed this agreement has full right, power and authority to enter into this agreement on behalf of all of the Authors.

5 Cooperation

- a) The Author will cooperate fully with the Licensee in relation to any legal action that might arise from the publication of the Article, and the Author will give the Licensee access at reasonable times to any relevant accounts, documents and records within the power or control of the Author. The Author agrees that any Licensee affiliate through which the Licensee exercises any rights or performs any obligations under this Agreement is intended to have the benefit of and will have the right to enforce the terms of this Agreement.
- b) Author authorises the Licensee to take such steps as it considers necessary at its own expense in the Author's name(s) and on their behalf if the Licensee believes that a third party is infringing or is likely to infringe copyright in the Article including but not limited to initiating legal proceedings.

6 Author List

Changes of authorship, including, but not limited to, changes in the corresponding author or the sequence of authors, are not permitted after acceptance of a manuscript.

7 Post Publication Actions

The Author agrees that the Licensee may remove or retract the Article or publish a correction or other notice in relation to the Article if the Licensee determines that such actions are appropriate from an editorial, research integrity, or legal perspective.

8 Controlling Terms

The terms of this Agreement will supersede any other terms that the Author or any third party may assert apply to any version of the Article.

9 Governing Law

This Agreement will be governed by, and construed in accordance with, the laws of The Netherlands. The courts of Amsterdam, The Netherlands will have exclusive jurisdiction.

Signed for and on behalf of the Author(s)
 Corresponding Author: Estephany Abou Jokh Casas
 Email: Estephanyaboujokh@gmail.com
 IP Address: {ip_address}
 Time Stamp: {timestamp}

Springer Nature B.V., Van Godewijkstraat 30, 3311 GX Dordrecht, The Netherlands
 v.4.0.2 - (05_2023)-SNBV

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla I. Clasificación de los 42 tipos de amiloidosis descritos actualmente en humanos, según la proteína precursora. Tomado de Buxbaum JN, et al. Amyloid. 2022; 29 (4): 213-219. DOI: 10.1080/13506129.2022.2147636.</i>	<i>30</i>
<i>Tabla II. Tipos de amiloidosis que afectan al corazón. Modificado de (18).....</i>	<i>34</i>
<i>Tabla III. Características de las amiloidosis cardíacas por TTR salvaje (TTRwt) y hereditaria (TTRv) (4) (23). Elaboración propia.</i>	<i>38</i>
<i>Tabla IV. Red Flags cardíacas y extracardíacas en la AC. Tomado de Garcia-Pavia, P. European Heart Journal. 2021. 42: 1554–1568. DOI:10.1093/eurheartj/ehab072.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabla V. Sistema de estadificación pronóstica establecido por la Clínica de Mayo para la AC-AL (2012) (18) (39). Elaboración propia.....</i>	<i>53</i>
<i>Tabla VI. Sistemas de estadificación pronóstica conocidos para la AC-ATTR. El de la Clínica de Mayo aplicable únicamente en AC-ATTRwt y el del Centro Nacional de Amiloidosis del Reino Unido para la AC-ATTRwt y AC-ATTRv (18). Elaboración propia.</i>	<i>54</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Configuración β plegada de dos filamentos de amiloide formando una fibrilla. Modificado de http://publicacionesmedicina.Uc.Cl/patologiageneral/patol_023.Html.....</i>	<i>27</i>
<i>Figura 2. Fisiopatología de la ac-al. Modificado de (14).....</i>	<i>36</i>
<i>Figura 3. Fisiopatología de la ac-attr. Modificado de (14).</i>	<i>36</i>
<i>Figura 4. Algoritmo diagnóstico no invasivo para la ac-attr. Modificado de (18). * La adquisición de la rmc no debe retrasar la realización de la biopsia cardíaca o extracardíaca.</i>	<i>46</i>
<i>Figura 5. Escala visual de perugini según los grados de captación cardíaca. Ausencia de captación (grado 0), captación menor al hueso (grado 1), captación igual al hueso (grado 2) y captación mayor al hueso (grado 3). Elaboración propia (imágenes del servicio de medicina nuclear del complejo hospitalario universitario de santiago de compostela).....</i>	<i>48</i>
<i>Figura 6. Alternativas terapéuticas en la amiloidosis cardíaca por transtirretina (ac-attrwt y ac-attrv). Modificado de garcía-pavia, p y cols. (18).....</i>	<i>61</i>
<i>Figura 7. Tratamiento específico de la ac por depósitos de transtirretina. Silenciadores (patisiran, inotersen): inhiben la síntesis de la ttr. Estabilizadores (tafamidis, diflunisal, ag10): estabilizan la ttr impidiendo</i>	

su disociación. Degradadores (doxiciclina/tudca, anticuerpos monoclonales): buscan eliminar los depósitos amiloides de los tejidos. Elaboración propia..... 64



La amiloidosis cardíaca es una miocardiopatía infiltrativa, en la que el uso de la gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD permite su diagnóstico preciso mediante la valoración del área cardíaca con diversos métodos de interpretación. A pesar de las mejoras diagnósticas atribuidas a dichos métodos, persisten algunas limitaciones, como: la falta de un punto de corte estandarizado en el método cuantitativo, las discordancias inter-observador en el semicuantitativo y la falta de estandarización de un protocolo de adquisición de imágenes. El objetivo de esta tesis fue evaluar la rentabilidad diagnóstica de los estudios de imagen molecular y anatómica en pacientes con sospecha de AC y su aplicación en los diferentes subtipos de amiloidosis; así como correlacionarlos con las variables clínico-patológicas de interés.