

# Aporte de la centellografía con trazadores tecneciados fosfatados al diagnóstico de amiloidosis cardíaca

Dres. Fernando Mut<sup>1</sup>, Mario Beretta<sup>2</sup>

## Resumen

Las amiloidosis son enfermedades causadas por el depósito patológico extracelular de un material proteico fibrilar e insoluble denominado amiloide, que puede estar vinculado a cadenas livianas (AL) o transtirretina (TTR). La amiloidosis cardíaca provoca una cardiomiopatía restrictiva de carácter progresivo caracterizada por falla cardíaca con función sistólica relativamente preservada, que se asocia a elevada mortalidad. Aunque el diagnóstico definitivo tradicionalmente se basa en la biopsia endomiocárdica, los avances en imagenología han mejorado su abordaje y la reciente introducción de terapias específicas permiten augurar cambios significativos en el pronóstico. El tratamiento difiere según el tipo de amiloide involucrado y su resultado depende de la instauración precoz de este, por lo cual resulta esencial un diagnóstico preciso y temprano. El centellograma cardíaco con fosfatos marcados (99mTc-PYP u otros), ampliamente disponible y de relativo bajo costo, se considera en la actualidad como una “biopsia molecular no invasiva” para el diagnóstico de la amiloidosis tipo ATTR, que debe ser usado en conjunto con la investigación de proteínas monoclonales en pacientes con sospecha clínica de la enfermedad.

**Palabras clave:** AMILOIDOSIS CARDÍACA  
CARDIOMIOPATÍA  
DIAGNÓSTICO  
CENTELLOGRAFÍA

Contribution of scintigraphy with technetium phosphated tracers to the diagnosis of cardiac amyloidosis

## Abstract

Amyloidoses are diseases caused by the extracellular deposition of a fibrillar and insoluble protein material called amyloid, which can be linked either to light chains (AL) or transthyretin (TTR). Cardiac amyloidosis causes a progressive restrictive cardiomyopathy characterized by heart failure with relatively preserved systolic function, which is associated with high mortality. Although a definitive diagnosis is traditionally based on endomyocardial biopsy, advances in cardiac imaging have improved its approach, and the recent introduction of specific therapies predicts significant changes in prognosis. Since treatment differs according to the type of amyloid involved and the results depend on a prompt implementation, an accurate and early diagnosis is essential. Cardiac scintigraphy with labeled phosphates (99mTc-PYP or others), widely available and relatively inexpensive, is currently considered a “noninvasive molecular biopsy” for the diagnosis of ATTR type amyloidosis, which should be used in conjunction with investigation of monoclonal proteins in patients with clinical suspicion of the disease.

**Key words:** CARDIAC AMYLOIDOSIS  
CARDIOMYOPATHY  
DIAGNOSIS  
SCINTIGRAPHY

1. Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Italiano. Montevideo, Uruguay.

2. Servicio de Medicina Nuclear, Asociación Española. Montevideo, Uruguay.

Correspondencia: Dr. Fernando Mut. Correo electrónico: mut.fer@gmail.com

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido Oct 27, 2021; aceptado Mar 7, 2022

## Contribuição da cintilografia com traçadores fosfatados com tecnécio para o diagnóstico de amiloidose cardíaca

### Resumo

As amiloidoses são doenças causadas pela deposição patológica extracelular de um material proteico fibrilar e insolúvel, denominado amiloide, que pode estar ligado a cadeias leves (AL) ou transtirretina (TTR). A amiloidose cardíaca causa cardiomiopatia restritiva progressiva caracterizada por insuficiência cardíaca com função sistólica relativamente preservada, que está associada a alta mortalidade. Embora o diagnóstico definitivo seja tradicionalmente baseado na biópsia endomiocárdica, os avanços nos exames de imagem aprimoraram sua abordagem e a recente introdução de terapias específicas pode predizer mudanças significativas no prognóstico. O tratamento varia de acordo com o tipo de amiloide envolvida e seu resultado depende do início precoce, por isso um diagnóstico preciso e precoce é essencial. A cintilografia cardíaca com fosfatos marcados ( $^{99m}\text{Tc}$ -PYP ou outros), amplamente disponível e relativamente econômico, é atualmente considerada uma “biópsia molecular não invasiva” para o diagnóstico de amiloidose do tipo ATTR, que deve ser usada em conjunto com a investigação de proteínas monoclonais em pacientes com suspeita clínica da doença.

**Palavras chave:** AMILOIDOSE CARDÍACA  
CARDIOMIOPATIA  
DIAGNÓSTICO  
CINTILOGRAFIA

### Introducción

La amiloidosis cardíaca (AC) es una cardiomiopatía (CM) restrictiva causada por el depósito extracelular de un material proteico fibrilar patológico insoluble (amiloide). Estas proteínas poseen una estructura inestable que provoca anomalías en su plegamiento, facilitando su agregación y depósito en los tejidos<sup>(1)</sup>. Más de 30 proteínas pueden formar fibrillas amiloides *in vivo* por errores de plegamiento, y en consecuencia se ha acordado basar la clasificación de la AC en su proteína precursora. La AC es causada fundamentalmente por dos tipos de proteínas, que confieren a la enfermedad diferente expresión clínica y pronóstico: a) por cadenas livianas de inmunoglobulina monoclonal (amiloidosis tipo AL) debido a una proliferación anormal de células plasmáticas, que ocurre por igual en ambos sexos; b) por transtirretina (amiloidosis tipo ATTR), una proteína sintetizada principalmente por el hígado (antes llamada prealbúmina) que circula como un tetrámero estable cumpliendo un importante papel en el transporte de la hormona tiroidea y del retinol (vitamina A) y participa en la regeneración neuronal y crecimiento axonal. La ATTR puede ser de tipo hereditaria o variante (ATTRv) como rasgo autosómico dominante causado por mutaciones patogénicas en el gen de la TTR, o bien de tipo *wild type* o salvaje (ATTRwt), de aparición espontánea, antes conocida como amiloidosis senil, de franca predominancia masculina<sup>(2)</sup>. Por razones aún no aclaradas, en la ATTRwt la estabilidad de los tetrámeros de TTR se ve afectada en ausencia de mutaciones genéticas, produciéndose monómeros y oligómeros con toxicidad tisular. A su vez, de la mutación ATTRv se han identificado un cente-

nar de subtipos que pueden afectar el miocardio en diferente grado<sup>(2,3)</sup>. La proteína ATTR (ya sea ATTRv o ATTRwt) puede infiltrar otros órganos, más a menudo el sistema nervioso autónomo y periférico, aunque la afectación cardíaca constituye el principal determinante pronóstico. La mediana de supervivencia después del diagnóstico de AC en pacientes no tratados es de 2,5 años para la ATTRv y de 3,6 años para la ATTRwt<sup>(4,5)</sup>. La importancia de diferenciar la CM tipo ATTR (CM-ATTR) de la variedad AL (CM-AL) radica fundamentalmente en el enfoque terapéutico, en el pronóstico y en la eventual necesidad de consejo genético.

### Revisión del tema

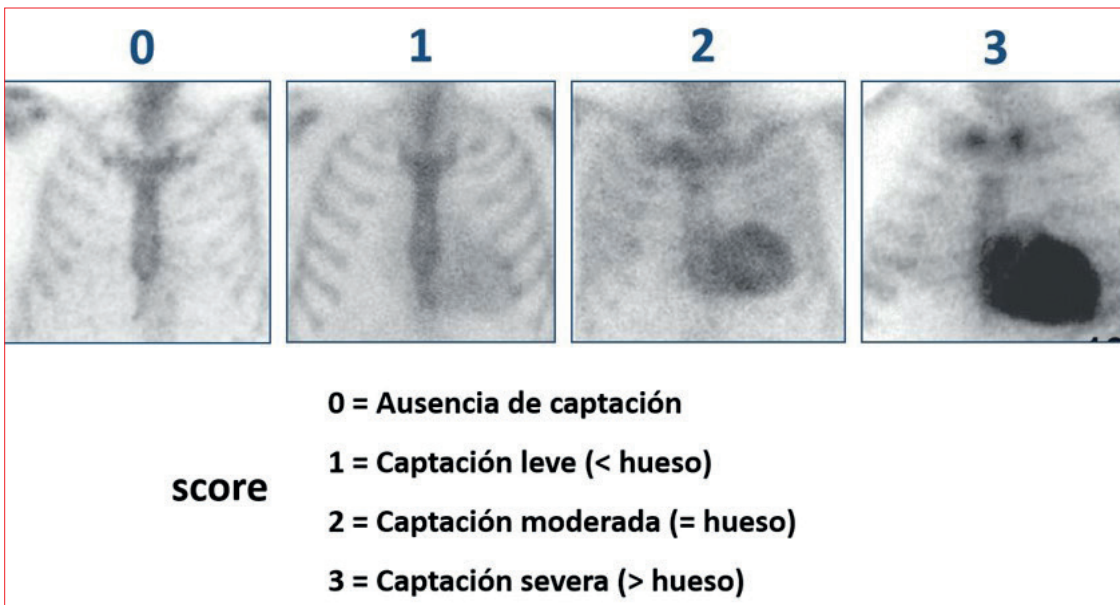
#### ¿Por qué investigar la amiloidosis cardíaca?

En los últimos años, el interés por el diagnóstico de la CM-ATTR ha crecido como resultado de tres áreas de avance relativamente simultáneas. En primer lugar, las nuevas técnicas de imagen permiten casi siempre un diagnóstico no invasivo preciso de la CM-ATTR sin la necesidad de biopsia endomiocárdica, considerada el “estándar de oro”. En segundo lugar, varios estudios observacionales indican que la CM-ATTR es mucho más prevalente de lo que antes se creía, en especial en adultos mayores con IC y FEVI relativamente preservada (HFpEF) y en pacientes candidatos a reemplazo valvular aórtico transcatheter<sup>(2,5)</sup>. En tercer lugar, sobre la base del conocimiento de los mecanismos de formación del amiloide, se han desarrollado y recientemente aprobado para uso clínico algunas terapias farmacológicas espe-

**Tabla 1.** Cuándo sospechar amiloidosis cardíaca<sup>(9)</sup>.

Grosor parietal VI $\geq$ 12 mm + al menos una de las siguientes "banderas rojas"	Insuficiencia cardíaca en mayores de 65 años
	Estenosis aórtica en mayores de 65 años
	Hipo o normotensión en paciente previamente hipertenso
	Disfunción autonómica
	Polineuropatía periférica
	Proteinuria
	Equimosis fácil o espontánea
	Síndrome del túnel carpiano bilateral
	Rotura del tendón del bíceps
	LGE o aumento del ECV en cardiorresonancia
	Strain longitudinal reducido con preservación apical en ECO
	Relación voltaje QRS/MVI reducida
	Ondas Q de pseudoinfarto
	Alteraciones de la conducción AV
Historia familiar	

LGE: realce tardío de gadolinio; ECV: volumen extracelular; MVI: masa ventricular izquierda.



**Figura 1.** Escala de Perugini según la captación miocárdica relativa al hueso. En ausencia de cadenas livianas, una captación grado 2 o 3 es patognomónica de CM-ATTR.

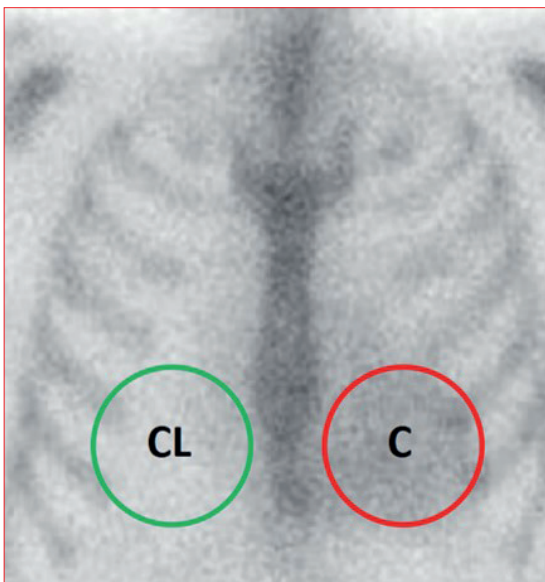
cificas muy promisorias. Debido a que estas terapias para la CM-ATTR son más efectivas cuando se administran antes de la aparición de síntomas significativos de disfunción cardíaca (clase III-IV de la NYHA), la identificación temprana mediante pruebas no invasivas resulta esencial.

En adición, los fármacos de uso habitual en la insuficiencia cardíaca, como los IECA, ARAII, betabloqueantes e incluso los calcioantagonistas, suelen ser muy mal tolerados por los pacientes con AC<sup>(2)</sup> y, en consecuencia, el plan terapéutico debe modificarse.

**Tabla 2.** Causas de falsos positivos para diagnóstico de CM-ATTR con 99mTc-fosfatos.

Captación miocárdica	Amiloidosis AL raras (AApoAI, AApoAII, ApoAIV, Aβ2M)
	Cardiopatía isquémica (IAM < 4 semanas)
	Miocarditis aguda
	Cardiotoxicidad (QT, HCQ, amitriptilina, irradiación)
	Trauma torácico (contusión cardíaca)
	Cardioversión eléctrica reciente
	Takotsubo
	Miocardiopatía chagásica
	Miocardiopatía hipertrófica
	Miocardiopatía alcohólica
	Hipercalcemia
Captación extramiocárdica	Fracturas costales/esternón
	Calcificaciones valvulares/pulmonares/partes blandas
	Pool sanguíneo

QT: quimioterapia; HCQ: hidroxicloloroquina.



**Figura 2.** Índice C/CL. Se mide la actividad (cuentas) en el área cardíaca (C) y se divide por la registrada en un área en espejo sobre el hemitórax contralateral (CL). Un valor  $\geq 1,5$  a una hora posinyección o  $\geq 1,3$  a las 3 horas sugiere ATTR.

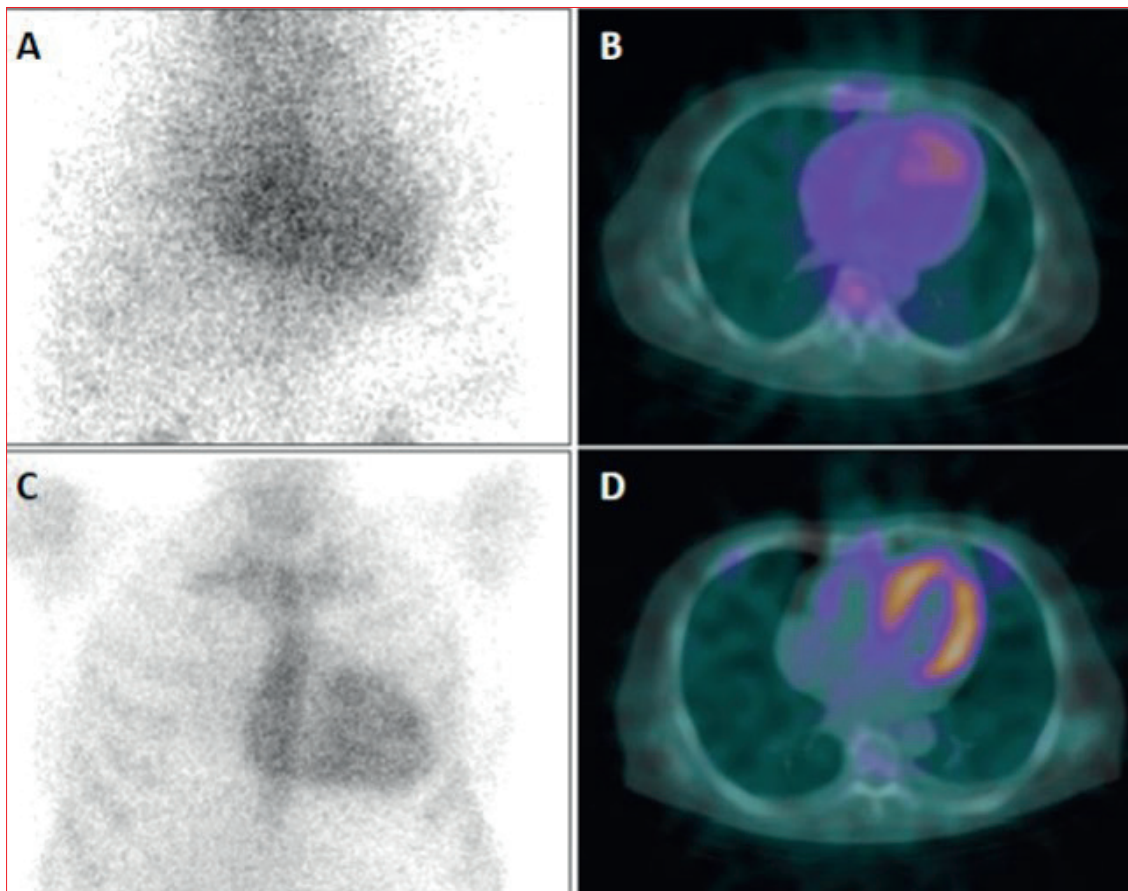
### Reconocimiento de la CM-ATTR

Históricamente, la CM-ATTR se ha considerado una enfermedad rara, aunque aún es difícil estimar su prevalencia real, dado que no se reconoce lo suficiente y los registros son muy limitados. Se han propuesto varias explicaciones potenciales, incluida la falsa percepción de que el diagnóstico de CM-ATTR solo se puede realizar en centros especializados mediante biopsia endomiocárdica; la atribución de los signos y síntomas del paciente al mero envejecimiento biológico; la confusión con cuadros relativamente más frecuentes como

la miocardiopatía hipertrófica o la hipertensiva; y, hasta hace poco, la ausencia de tratamientos modificadores de la enfermedad, lo que restaba relevancia a la necesidad de alcanzar un diagnóstico preciso. Sin embargo, se ha demostrado depósito miocárdico de ATTR hasta en 16% de los pacientes con estenosis aórtica degenerativa y en 13-17% de los sujetos mayores masculinos hospitalizados con HFpEF<sup>(5,6)</sup>. Se ha reportado que casi 1 de cada 4 hombres mayores de 80 años fallecidos por cualquier causa tienen evidencia de amiloide cardíaca en la autopsia, aunque se desconoce la significación clínica de los depósitos de grado leve<sup>(7)</sup>. Se considera que las tasas de incidencia y prevalencia de AC están en aumento, sobre todo entre hombres mayores de 75 años; esta tendencia podría explicarse por una mayor conciencia sobre la enfermedad y, posiblemente, por un creciente uso de nuevas técnicas de imagen en la práctica clínica<sup>(8)</sup>.

### Diagnóstico

Debido a que se trata de una enfermedad infiltrativa multisistémica con depósito de amiloide en tejidos extracardíacos, los pacientes con AC presentan a menudo una constelación de signos y síntomas que conducen a sospecharla, en especial cuando se asocian a ciertos hallazgos imagenológicos y electrocardiográficos (“banderas rojas”)<sup>(9)</sup>. La presencia de un ventrículo izquierdo con paredes engrosadas, sumado a una o más de estas “banderas rojas”, debe orientar hacia una posible AC, como se expresa en la tabla 1. Una vez sospechada la AC desde el punto de vista clínico, debe obtenerse un diagnóstico definitivo oportuno, ya que la evolución del paciente depende en gran



**Figura 3.** A) Imagen planar de tórax que muestra captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -PYP en el área cardíaca, en forma difusa (Perugini 1 2). B) SPECT/CT en plano transaxial confirma que la captación corresponde al pool sanguíneo y no a la pared miocárdica (negativo para ATTR). C) Captación cardíaca relativamente definida en la imagen planar (Perugini 2). D) SPECT/CT demuestra claramente la captación miocárdica (cortesía Dr. Gabriel Grossman, Porto Alegre).

medida del inicio temprano de la terapia. Los métodos auxiliares como el ECG, el ecocardiograma (ECO), la cardiorensonancia (CR) y la medicina nuclear (MN), junto con los datos de laboratorio, permiten confirmar el diagnóstico y eventualmente diferenciar la variedad responsable.

### Aporte de la medicina nuclear

A diferencia de los otros métodos, la imagen a través de la MN (centellograma cardíaco con fosfatos marcados) permite casi siempre diferenciar entre los dos tipos más comunes de amiloidosis sin necesidad de recurrir a la biopsia endomiocárdica, por lo cual hoy se considera equivalente a una biopsia molecular<sup>(10)</sup>.

### Radiotrazadores

La imagen cardíaca con trazadores de afinidad ósea (varios de ellos de utilización habitual para centellografía ósea) fue empleada décadas atrás para el diagnóstico de infarto de miocardio, por la avidéz de estos radiofármacos por los depósitos

tempranos de calcio en el tejido necrótico. Aunque cayó en desuso ante la aparición de métodos más precisos. Algunos estudios ya demostraron entonces captación miocárdica en la AC, aunque su utilidad clínica fue escasamente investigada<sup>(11)</sup>. Más recientemente, varios investigadores confirmaron la capacidad de los difosfonatos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  para unirse al amiloide tipo ATTR, lo cual condujo al renacimiento de la imagen centellográfica y su inclusión en los algoritmos diagnósticos de la AC. Tres radiotrazadores con afinidad ósea pueden ser empleados con este propósito: el  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfato ( $^{99m}\text{Tc}$ -PYP), el  $^{99m}\text{Tc}$ -ácido difosfono1,2propanodicarboxílico ( $^{99m}\text{Tc}$ -DPD) y el  $^{99m}\text{Tc}$ -hidroximetilendifosfonato ( $^{99m}\text{Tc}$ -HMDP). El  $^{99m}\text{Tc}$ -metilendifosfonato ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP), ampliamente utilizado en la actualidad para centellografía ósea, ha mostrado menor sensibilidad, y no se considera, por tanto, el trazador de preferencia para identificar CM-ATTR<sup>(12)</sup>. El mecanismo de captación de los trazadores fosfatados en la AC no se encuentra totalmente dilucidado, aunque se

cree vinculado a la presencia de calcio en los depósitos fibrilares<sup>(13,14)</sup>, en especial en la variedad ATTR. Sin embargo, si bien se ha demostrado en biopsias endomiocárdicas de CM-ATTR una mayor densidad de microcalcificaciones en comparación con la CM-AL, algunos casos de AL pueden exhibir una densidad similar a la ATTR, lo que explicaría los reportes *border line* positivos con 99mTc-PYP en ciertos pacientes con CM-AL<sup>(15,16)</sup>.

### Protocolo de imágenes

Luego de la administración de 15-20 mCi de 99mTc-PYP (u otro trazador óseo apropiado) se obtienen imágenes planares del tórax en diferentes proyecciones entre 1 y 3 horas después de inyectado el radiofármaco, seguidas de un estudio tomográfico (SPECT)<sup>(12,17,18)</sup>. Como muchos de estos pacientes presentan bajo gasto cardíaco y/o insuficiencia renal, el aclaramiento sanguíneo del trazador puede estar enlentecido, por lo cual las imágenes tardías y el SPECT son a menudo necesarios para aumentar la especificidad del estudio, a fin de evitar la confusión con la persistencia del radiofármaco en el espacio vascular (pool sanguíneo)<sup>(18-20)</sup>. Algunos autores sugieren incluir el cuerpo entero en la exploración, para investigar compromiso sistémico<sup>(18)</sup>.

### Interpretación de las imágenes

La interpretación de las imágenes con fosfonatos marcados requiere simplemente evaluar la presencia del radiotrazador en el área de proyección cardíaca y su comparación con la captación ósea fisiológica correspondiente al esternón y la parrilla costal, estableciendo una gradación visual o por métodos semicuantitativos. Perugini y col.<sup>(12)</sup> propusieron el uso de una sencilla escala visual para las imágenes de 3 horas, desde grado 0 a grado 3 según la intensidad de captación en el área cardíaca y su relación con la captación ósea (figura 1). Un estudio multicéntrico internacional que incluyó 1271 pacientes referidos por sospecha de AC demostró que un puntaje de Perugini  $\geq 2$  en ausencia de gammapatía monoclonal determinada en sangre y orina se asocia a una especificidad y valor predictivo positivo de 100% para AC-ATTR, con una sensibilidad del 72 %<sup>(17)</sup>. Sin embargo, hasta 20% de los pacientes tuvieron un pico de proteína monoclonal en las pruebas de laboratorio y la especificidad se ubicó en 91% en los pacientes en que no fue posible excluir AL por ese medio. Este hecho resalta la absoluta necesidad de contar con dosificación de cadenas livianas mediante estudios de inmunofijación al tiempo del estudio centellográfico. Bokhari y col.<sup>(15)</sup> desarrollaron un método de análisis semicuantitativo mediante un

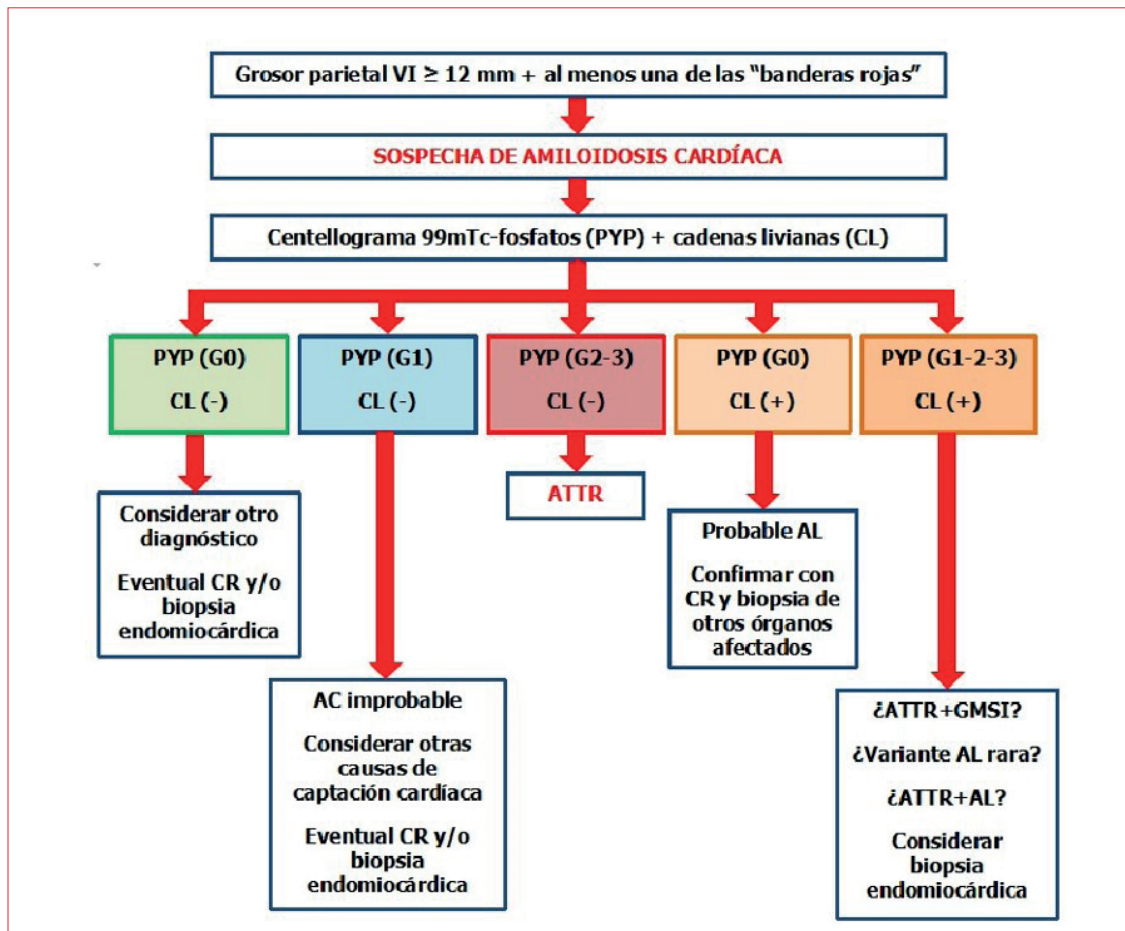
índice de captación corazón/tórax contralateral (C/CL) en las imágenes planares (figura 2) para distinguir la amiloidosis de tipo ATTR de la AL, con un valor de corte de 1,5 a los 60 minutos posinyección o de 1,3 a las 3 horas. El uso de esta metodología aplicando dichos valores de corte ha demostrado una sensibilidad y especificidad de 92% y 97% y de 88% y 86%, respectivamente<sup>(19)</sup>.

Como en todo método diagnóstico, el centellograma puede tener resultados falsos positivos y falsos negativos que deben considerarse (tabla 2). Los primeros se vinculan a algunos tipos de amiloidosis AL (AApoAI, AApoAII, ApoAIV y A $\beta$ 2M), que generalmente están asociadas a compromiso renal. Otras causas de falsos positivos, como la persistencia del radiotrazador en el espacio vascular, fracturas costales, calcificaciones valvulares, infarto de miocardio reciente (menor a 4 semanas), pueden ser en general identificadas mediante SPECT o mediante técnica híbrida SPECT/CT (figura 3). También se ha descrito captación miocárdica incidental en otras condiciones como la enfermedad de Chagas, cardiotoxicidad por hidroxycloquinina, miocarditis, trauma cardíaco y cardioversión reciente<sup>(11,25)</sup>. En cuanto a los falsos negativos, pueden darse en algunos subtipos raros de la ATTR hereditaria como la Pn84Leu-ATTRv o la Ser97Tyr-ATTRv, que concomitan con neuropatía y enfermedad familiar y se identifican mediante pruebas genéticas. Otras causas de falsos negativos son la afectación cardíaca leve o incipiente y ciertos aspectos técnicos como la precocidad o el retraso en la adquisición de las imágenes; todo esto destaca la necesidad de un adecuado grado de experticia para la realización e interpretación del estudio<sup>(9)</sup>.

### Algoritmo

Dado que la gran mayoría de los casos de AC son de tipo AL o ATTR, la Sociedad Europea de Cardiología, la American Heart Association y otras sociedades científicas proponen algoritmos diagnósticos similares y relativamente sencillos dirigidos a identificar estos subtipos mediante el uso inicial de MN con 99mTc-PYP, DPD o HMDP junto con proteinograma electroforético sérico y urinario con inmunofijación y cuantificación de cadenas livianas libres en suero<sup>(9,20,21)</sup>. Los resultados de esta combinación de pruebas podrían conducir a los siguientes escenarios (figura 4):

1. Ausencia de captación cardíaca (grado 0) y evaluación de proteínas monoclonales negativa. Existe muy baja probabilidad de AC y debe considerarse un diagnóstico alternativo. Si persiste la sospecha, se debe considerar CR



**Figura 4.** Algoritmo diagnóstico basado inicialmente en el uso simultáneo de centellograma con fosfatos marcados (99mTc-PYP) y dosificación de cadenas livianas (CL) que da lugar a 5 escenarios posibles. GMSI: gammapatía monoclonal de significado incierto.

- seguida de biopsia cardíaca o extracardíaca, ya que la MN podría ser negativa en algunas mutaciones raras de ATTRv.
- Captación cardíaca grado 1 y evaluación de proteínas monoclonales negativa. Se deben descartar razones técnicas de un estudio dudoso (pool sanguíneo); si persiste la duda, considerar CR seguida de biopsia cardíaca o extracardíaca.
  - Captación cardíaca grado 2 o 3 y evaluación de proteínas monoclonales negativa. Se puede establecer el diagnóstico de CM-ATTR y eventualmente continuar con pruebas genéticas para diferenciar entre ATTRv y ATTRwt.
  - Ausencia de captación cardíaca (grado 0) y al menos una de las pruebas de proteínas monoclonales positiva. La CM-ATTR puede descartarse y debe confirmarse una probable CM-AL mediante CR. Sin embargo, si el resultado es negativo, el diagnóstico de AC es muy poco probable, mientras que si no es concluyente, se requiere biopsia extracardíaca (médula ósea u

otros órganos clínicamente afectados), o cardíaca si la anterior es negativa.

- Captación cardíaca (grado 1,2 o 3) y al menos una de las pruebas de proteínas monoclonales anormal. En tal caso es posible la concomitancia de CM-ATTR con una gammapatía monoclonal de significación indeterminada o cualquier trastorno hematológico que produzca cadenas livianas. También es posible alguna variedad de amiloidosis AL (sobre todo si la captación es grado 1 o 2), o incluso la excepcional coexistencia de AL y ATTR. En este escenario, el diagnóstico de AC requiere histología con tipificación amiloide, generalmente mediante biopsia endomiocárdica.

#### Valor pronóstico

En 1997 Dubrey y col.<sup>(22)</sup> reportaron, en el seguimiento a un año, una supervivencia de 92% para los pacientes portadores de CM-ATTR y de solo 38% para el tipo AL. Establecieron la importancia de diferenciar ambas variedades dada su impli-

cancia en cuanto a pronóstico y tratamiento. La literatura disponible muestra la capacidad del método centellográfico semicuantitativo (índice C/CL) para establecer el riesgo de eventos cardíacos mayores; sin embargo, no se ha podido determinar que el score visual de Perugini por sí mismo sea un predictor independiente. En un estudio multicéntrico retrospectivo de 229 pacientes, Castaño y col.<sup>(19)</sup> enfatizan la importancia pronóstica del índice C/CL, ya que un valor de  $\geq 1,5$  estuvo asociado a peor supervivencia en un período de 5 años, mientras que un score Perugini grado 2 o 3 no lo estuvo de modo significativo, priorizando el método semicuantitativo sobre el visual. Por otro lado, Hutt y col.<sup>(23)</sup> reportan que los únicos predictores independientes de mortalidad en su serie fueron el estado funcional definido por ECO, el score visual con 99mTc-PYP (grado 0 vs. grado 1, 2 o 3) y la función renal (filtración glomerular) después de ser ajustados por los niveles de NT-proBNP, edad, FEVI y presión arterial de pie ( $< 100$  mmHg). Otros investigadores han estudiado el pronóstico desde el punto de vista de los marcadores bioquímicos, en particular las troponinas T y el NT-proBNP, estableciendo distintos estadios según el número de parámetros afectados, con supervivencias estratificadas entre 66 y 20 meses<sup>(24, 25)</sup>.

### Conclusiones

La AC es una enfermedad subdiagnosticada, de elevada mortalidad y prevalencia creciente con el aumento de expectativa de vida de la población. Se debe considerar la AC en pacientes adultos mayores con aumento del grosor de la pared ventricular en presencia de señales de alerta (“banderas rojas”) cardíacas o extracardíacas, en especial IC con FEVI relativamente preservada. Un algoritmo basado inicialmente en el uso de la MN con compuestos fosfatados (pirofosfato u otros), junto con la evaluación de proteínas monoclonales, conduce a un diagnóstico preciso en la gran mayoría de los casos y permite la implementación temprana de medidas terapéuticas específicas.

**Fernando Mut**, ORCID 0000-0002-7140-7575  
**Mario Beretta**, ORCID 0000-0001-5951-600X

Editor responsable: Dr. Federico Ferrando

### Bibliografía

1. Maleszewski J. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol* 2015; 24(6):343-50. doi: 10.1016/j.carpath.2015.07.008.
2. Ruberg F, Grogan M, Hanna M, Kelly J, Maurer M. Transthyretin amyloid cardiomyopathy: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(22):2872-91. doi: 10.1016/j.jacc.2019.04.003.
3. Kyle R, Gertz M. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32(1):45-59.
4. Dharmarajan K, Maurer M. Transthyretin cardiac amyloidosis in older North Americans. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(4):765-74. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03868.x.
5. Treibel T, Fontana M, Gilbertson J, Castelletti S, White S, Scully P, et al. Occult transthyretin cardiac amyloid in severe calcific aortic stenosis: prevalence and prognosis in patients undergoing surgical aortic valve replacement. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9(8):e005066. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005066.
6. Mohammed S, Mirzoyev S, Edwards W, Dogan A, Grogan D, Dunlay S, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2014; 2(2):113-22. doi: 10.1016/j.jchf.2013.11.004.
7. Ruberg F, Berk J. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation* 2012; 126(10):1286-300. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915.
8. Gilstrap L, Dominici F, Wang Y, El-Sady M, Singh A, Di Carli M, et al. Epidemiology of cardiac amyloidosis-associated heart failure hospitalizations among fee-for-service medicare beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail* 2019; 12(6):e005407. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.118.005407.
9. García-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; 42(16):1554-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehab072.
10. Piper C, Butz T, Farr M, Faber L, Oldenburg O, Horstkotte D. How to diagnose cardiac amyloidosis early: impact of ECG, tissue Doppler echocardiography, and myocardial biopsy. *Amyloid* 2010; 17(1):1-9. doi: 10.3109/13506121003619310.
11. Gertz M, Brown M, Hauser M, Kyle R. Utility of technetium Tc 99m pyrophosphate bone scanning in cardiac amyloidosis. *Arch Intern Med* 1987; 147(6):1039-44.
12. 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; 46(6):1076-84. doi: 10.1016/j.jacc.2005.05.073.
13. Pepys M, Dyck R, de Beer F, Skinner M, Cohen A. Binding of serum amyloid P-component (SAP) by amyloid fibrils. *Clin Exp Immunol* 1979; 38(2):284-93.



14. Stats M, Stone J. 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; 25(5):413-7. doi: 10.1016/j.carpath.2016.07.001.
15. 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; 6(2):195-201. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000132.
16. 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; 4(6):659-70. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.03.016.
17. Gillmore J, Maurer M, Falk R, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation* 2016; 133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
18. Hutt D, Quigley A, Page J, Hall M, Burniston M, Gopaul D, et al. Utility and limitations of 3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy in systemic amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15(11):1289-98. doi: 10.1093/ehjci/jeu107.
19. 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; 1(8):880-9. doi: 10.1001/jamacardio.2016.2839.
20. Kittleson M, Maurer M, Ambardekar A, Bullock-Palmer R, Chang P, Eisen H, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Cardiac amyloidosis: evolving diagnosis and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 142(1):e7-e22. doi: 10.1161/CIR.0000000000000792.
21. Dorbala S, Cuddy S, Falk R. How to image cardiac amyloidosis: a practical approach. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(6):1368-83. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.07.015.
22. Dubrey S, Cha K, Skinner M, LaValley M, Falk R. Familial and primary (AL) cardiac amyloidosis: echocardiographically similar diseases with distinctly different clinical outcomes. *Heart* 1997; 78(1):74-82. doi: 10.1136/hrt.78.1.74.
23. Hutt D, Fontana M, Burniston M, Quigley A, Petrie A, Ross J, et al. Prognostic utility of the Perugini grading of 99mTc-DPD scintigraphy in transthyretin (ATTR) amyloidosis and its relationship with skeletal muscle and soft tissue amyloid. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18(12):1344-50. doi: 10.1093/ehjci/jew325.
24. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy M, Hayman S, Bua-di 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; 30(9):989-95. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5724.
25. 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; 68(10):1014-20. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.033. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(23):2882.

#### Contribución de autores

Ambos autores contribuyeron por igual en la elaboración del trabajo.