

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Evaluación de la infiltración micocárdica en amiloidosis mediante
cardiorresonancia magnética**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Eduardo Pozo Osinalde

Directores

**Carlos Macaya Miguel
Borja Ibáñez Cabeza**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina I



**EVALUACIÓN DE LA INFILTRACIÓN MIOCÁRDICA
EN AMILOIDOSIS MEDIANTE
CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Eduardo Pozo Osinalde

Directores:

Dr. Carlos Macaya Miguel

Dr. Borja Ibañez Cabeza

Madrid 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE LA INFILTRACIÓN
MIOCÁRDICA EN AMILOIDOSIS
MEDIANTE CARDIORRESONANCIA
MAGNÉTICA**

Eduardo Pozo Osinalde

Madrid 2015

Directores:

-Dr. D. Carlos Macaya Miguel. Catedrático de la Universidad Complutense de Madrid del Área de Conocimiento de Medicina. Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid.

-Dr. D. Borja Ibañez Cabeza. Director del Laboratorio traslacional para la imagen y terapia cardiovascular, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares.

AGRADECIMIENTOS

Tras varias vicisitudes y mucho esfuerzo esta tesis ha quedado finalmente terminada. Son muchas las personas que han contribuido tanto a mi formación cardiológica e investigadora, imprescindible para llevar a buen fin este trabajo, como a la planificación y desarrollo del presente estudio. Otras tantas simplemente han compartido conmigo este tiempo y con él mis preocupaciones, lo cual no es poco. Sería imposible enumerarlas a todas, así que me limitaré a mencionar a aquellas que merecen mi especial gratitud:

Al **Dr. Borja Ibañez**, director de esta tesis, por su enorme entusiasmo y capacidad de motivación, que le convierten en un referente para todos los investigadores jóvenes. Le agradezco especialmente el haberme animado a completar mi formación en *Mount Sinai Hospital*.

Al **Dr. Carlos Macaya**, codirector de esta tesis, por prestarme su apoyo desinteresado y por ser el Jefe del Servicio donde tuve el placer de completar mi formación como cardiólogo.

Al **Dr. Javier Sanz**, mentor durante mi estancia en el *Mount Sinai Hospital*, porque no sólo me transmitió conocimientos sobre imagen cardiovascular avanzada, sino que también ayudó a edificar mi formación investigadora.

A todos los miembros del *Cardiac CT/MRI Program* en *Mount Sinai Hospital*. A los radiólogos **Dr. Mathew Cham** y **Dr. Adam Jacobi**, porque su amabilidad y conocimiento me hizo confirmar que el trabajo multidisciplinar no sólo es necesario sino deseable. A **Aileen Leonardo**, que me acompañó en mi trabajo diario haciéndolo

realmente agradable. A **Charles Adapoe** y **Frank Macaluso**, por descubrirme los “secretos” de la adquisición de imágenes con Cardiorresonancia magnética.

A los **Dres. Luis Álvarez-Acosta, David Alonso, Carlos García Santos-Gallego, Pablo Pazos-López** y **María Eduarda Menezes de Siqueira** por ser compañeros durante mi aventura neoyorquina, y compartir conmigo tanto los momentos alegres como los difíciles.

A la **Dra. Cristina Fernández**, porque lo que sé y he aprendido de estadística se sustenta en los firmes cimientos que construyó con su enseñanza.

A mi **familia**, por ser ejemplo continuo de esfuerzo y trabajo bien hecho. Porque estarán cerca independientemente de la distancia que nos separe. En definitiva, porque siempre fueron mi referente y sin ellos nunca podría haber llegado aquí.

A **María** por su paciencia y cariño en estos largos días de trabajo, por su alegría y carácter, y porque conocerla fue el mayor logro de mi estancia en Nueva York.

Para mi familia.

ÍNDICE

INDICE TEMÁTICO

RESUMEN.....	1
SUMMARY.....	13
INTRODUCCIÓN.....	25
1. Amiloidosis. Generalidades.....	27
1.1 Definición.....	27
1.2 Histopatología.....	28
1.3 Clasificación.....	29
2. Amiloidosis cardiaca. Fisiopatología, Clínica, Tratamiento y Pronóstico.....	33
2.1 Correlato fisiopatológico.....	33
2.2 Manifestaciones clínicas.....	34
2.3 Tratamiento.....	34
2.4 Implicaciones pronósticas.....	37
3. Diagnóstico de la amiloidosis cardiaca.....	37
3.1 Papel de la biopsia endomiocárdica.....	37
3.2 Electrocardiograma y amiloidosis cardiaca.....	39
3.3 Diagnóstico ecocardiográfico en amiloidosis cardiaca.....	41
3.4 Pruebas de laboratorio.....	44
3.5 Medicina nuclear en el diagnóstico de la amiloidosis cardiaca.....	44
3.6 Utilidad de la Cardiorresonancia Magnética.....	45

4. Técnicas de cuantificación del espacio extracelular mediante Cardiorresonancia Magnética.....	50
4.1 Fundamentos en la valoración del espacio extracelular.....	50
4.2 Factores determinantes en el T1 <i>mapping</i>	51
4.3 Secuencias de T1 <i>mapping</i>	52
4.4 Utilidad de las secuencias de T1 mapping en diferentes patologías cardíacas.....	55
5. Motivación para la realización de esta Tesis.....	58
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	61
MATERIAL Y MÉTODOS.....	65
1. Población de estudio.....	67
2. Recogida de datos.....	69
3. Protocolo de adquisición de Cardiorresonancia Magnética.....	76
4. Análisis de imágenes de Cardiorresonancia Magnética.....	77
5. Análisis de T1 <i>mapping</i> en secuencias de <i>Look-Locker</i>	78
6. Cuantificación de depósito amiloide en muestras de biopsias cardíacas.....	82
7. Análisis estadístico.....	84
RESULTADOS.....	85
1. Características de los pacientes.....	87

1.1	Población de estudio.....	87
1.2	Características demográficas en función del diagnóstico.....	88
1.3	Evaluación morfológica con Cardiorresonancia Magnética en relación con la amiloidosis cardiaca.....	90
1.4	Características en relación con la intensidad de campo electromagnético de la Cardiorresonancia Magnética.....	92
2.	Análisis de Realce Tardío de Gadolinio y T1 <i>mapping</i>	98
3.	Exactitud diagnóstica de los parámetros de T1 para detectar amiloidosis cardiaca.....	100
4.	Correlación de la infiltración amiloide miocárdica evaluada con T1 <i>mapping</i> con la severidad de la afectación cardiaca y el pronóstico.....	103
5.	Validación histológica de la evaluación no invasiva del depósito amiloide mediante T1 <i>mapping</i>	104
DISCUSIÓN.....		107
1.	Principales hallazgos del estudio.....	109
2.	Parámetros de T1 <i>mapping</i> en amiloidosis cardiaca.....	109
3.	Influencia de la intensidad del campo electromagnético de la cardiorresonancia en la determinación de los parámetros de T1 <i>mapping</i>	111
4.	Relación de parámetros de T1 con marcadores morfológicos de afectación miocárdica en amiloidosis.....	112
5.	Implicaciones pronósticas del T1 <i>mapping</i> en amiloidosis cardiaca.....	113
6.	Cuantificación del depósito amiloide miocárdico mediante T1 <i>mapping</i>	115
7.	Limitaciones del estudio.....	117

CONCLUSIONES.....	121
1. T1 <i>mapping</i> en el diagnóstico de amiloidosis cardiaca.....	123
2. T1 <i>mapping</i> en la determinación no invasiva del depósito amiloide en el miocardio.....	123
3. Implicaciones del T1 <i>mapping</i> en el manejo clínico de pacientes con amiloidosis cardiaca.....	124
BIBLIOGRAFÍA.....	125

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<i>Tabla 1.</i> Tipos de amiloidosis con afectación cardiaca.....	32
<i>Tabla 2.</i> Técnicas de Cardiorresonancia Magnética para la evaluación del espacio intersticial y la fibrosis difusa.....	54
<i>Tabla 3.</i> Características basales.....	89
<i>Tabla 4.</i> Hallazgos morfológicos de CRM.....	91
<i>Tabla 5.</i> Características basales en relación con el campo electromagnético de CRM....	93
<i>Tabla 6.</i> Hallazgos morfológicos en relación con el campo electromagnético de CRM.....	95
<i>Tabla 7.</i> Parámetros de T1 <i>mapping</i> en relación con el campo electromagnético de CRM.....	96
<i>Tabla 8.</i> Realce tardío de gadolinio y T1 <i>mapping</i>	99
<i>Tabla 9.</i> Rendimiento diagnóstico de los parámetros de T1 para detectar amiloidosis cardiaca.....	101
<i>Tabla 10.</i> Rendimiento diagnóstico de los parámetros de T1 para detectar amiloidosis cardiaca en pacientes con biopsia cardiaca.....	102
<i>Figura 1.</i> Biopsia endomiocárdica de amiloidosis cardiaca.....	38
<i>Figura 2.</i> Electrocardiograma en amiloidosis cardiaca.....	40
<i>Figura 3.</i> Hallazgos de ecocardiografía en amiloidosis cardiaca.....	43
<i>Figura 4.</i> Cardiorresonancia magnética en la amiloidosis cardiaca.....	49
<i>Figura 5.</i> Secuencia de <i>Look-Locker</i> en amiloidosis cardiaca.....	57
<i>Figura 6.</i> Diagrama de flujo de selección de pacientes.....	67

<i>Figura 7.</i> Patrón típico de Realce Tardío de Gadolinio en amiloidosis cardiaca.....	68
<i>Figura 8.</i> Validación in vitro de la determinación de T1 con las secuencias de <i>Look-Locker</i> e Inversión-Recuperación.....	79
<i>Figura 9.</i> Análisis de T1 mapping de la secuencia de <i>Look-Locker</i>	81
<i>Figura 10.</i> Análisis histológico de las biopsias cardiacas.....	83
<i>Figura 11.</i> Valores del ratio T1 Miocardio/Sangre en función del campo electromagnético de CRM.....	97
<i>Figura 12.</i> Curvas ROC.....	103

ABREVIATURAS

AC	amiloidosis cardiaca
AUC	area under the curve
BEM	biopsia endomiocárdica
CRM	cardiorresonancia magnética
ECG	electrocardiograma
ETT	ecocardiograma transtorácico
FEVI	función sistólica de ventrículo izquierdo
FEVD	función sistólica de ventrículo derecho
MOLLI	<i>Modified Look Locker Inversion-recovery</i>
PET	<i>positron emission tomography</i>
ROC	<i>receiver operator curve</i>
ROI	region of interest
RTG	realce tardío de gadolinio
shMOLLI	<i>shortened Modified Look Locker Inversion-recovery</i>
SPECT	<i>single photon emission computed tomography</i>
TI	tiempo de inversión
VD	ventrículo derecho
VI	ventrículo izquierdo



*“Tell me and I forget, teach me and I may
remember, involve me and I learn.”*

Benjamin Franklin

RESUMEN

1. INTRODUCCIÓN

La amiloidosis cardiaca (AC) es una enfermedad infiltrativa causada por el depósito de fibrillas anormales insolubles en el espacio intersticial del miocardio. A pesar de que la forma de cadenas ligeras (AL) es el tipo más común de amiloidosis sistémica con afectación cardiaca, las formas familiar de transtiretina (TTR) y senil pueden también involucrar al corazón. La AC debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la insuficiencia cardiaca con función sistólica de ventrículo izquierdo (VI) preservada, especialmente cuando se detecta un patrón de llenado restrictivo, e incluso en ausencia de afectación conocida de otros órganos. En este sentido, los signos clásicos electrocardiográficos (ECG) y ecocardiográficos han sido extensamente utilizados para su diagnóstico. Sin embargo, aunque presentan una excelente especificidad adolecen de suficiente sensibilidad para detectar la enfermedad en fases iniciales. Por otro lado, el diagnóstico definitivo con biopsia endomiocárdica (BEM) no está extensamente disponible y tampoco está exento de potenciales complicaciones.

En este escenario clínico, la Cardiorresonancia Magnética (CRM) se ha revelado como una herramienta de diagnóstico no invasiva útil, dada la capacidad del realce tardío de gadolinio (RTG) de detectar la expansión del espacio extracelular. Inicialmente se describió un patrón de hiperrealce subendocárdico difuso y la presencia de una cinética de lavado de contraste anormal en asociación con el diagnóstico de AC. Sin embargo, dado el carácter difuso del depósito de amiloide, una cuantificación directa de la infiltración sería preferible a la detección cualitativa del depósito macroscópico con RTG. En este contexto, la evaluación de la afectación intersticial difusa con las técnicas de T1 *mapping* de CRM ha despertado interés en el estudio de miocardiopatías. Varias secuencias y protocolos han sido testados para alcanzar este objetivo. Entre ellas, la

evaluación con CRM en estado de equilibrio o mediante bolo de contraste con la secuencia *Modified Look-Locker Inversion-recovery (MOLLI)*, y su versión acortada *shMOLLI*, parecen ser los métodos más precisos para la cuantificación del volumen extracelular (VEC).

Estas técnicas avanzadas ya han probado su utilidad en el diagnóstico de AC, pero resultan técnicamente laboriosas y/o se han utilizado principalmente como herramientas de investigación, y, por tanto, aún no son empleadas de forma extensiva en la práctica clínica. Sin embargo, hay escasos datos utilizando una secuencia no específica de *scout* de tiempo de inversión (TI) para estimar la infiltración miocárdica por amiloide en un escenario clínico real. En consecuencia, el objetivo fue evaluar la utilidad clínica de los parámetros de T1 *mapping* post-contraste derivados de una secuencia estándar de *Look-Locker* para el diagnóstico de AC en una población no seleccionada remitida a CRM con la sospecha clínica de infiltración amiloide del miocardio. Asimismo, se exploró la correlación con la carga de enfermedad y la asociación con el pronóstico. Además, en un subconjunto de pacientes, se llevó a cabo la validación histológica.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

- Los parámetros de T1 *mapping* de secuencias estándar de *Look-Locker* de Cardiorresonancia Magnética permiten diagnosticar la amiloidosis cardiaca.
- Los valores de T1 *mapping* se correlacionan con marcadores de progresión de la amiloidosis cardiaca y, por tanto, con el pronóstico de esta enfermedad.
- Se puede realizar una cuantificación no invasiva del depósito miocárdico de amiloide mediante los valores de T1 *mapping*.

Objetivos

- Evaluar la capacidad diagnóstica del T1 *mapping* mediante una secuencia estándar de *Look-Locker* para identificar la amiloidosis cardiaca en pacientes con sospecha clínica.
- Estudiar la asociación de los valores de T1 *mapping* con diferentes parámetros de progresión de la amiloidosis cardiaca, así como su impacto pronóstico.
- Evaluar la correlación de los valores de T1 *mapping* con la cuantificación en biopsias cardiacas del depósito amiloide.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se evaluaron de forma retrospectiva todos los pacientes remitidos para CRM al *Cardiac CT/MRI Program* del *Mount Sinai Hospital* (Nueva York, EEUU) desde noviembre de 2007 hasta octubre de 2013 con la sospecha clínica de AC. De las 186 CRM consecutivas realizadas con esta indicación, 174 fueron incluidas en el estudio tras descartar aquellos casos repetidos en el mismo paciente (n = 11) y los que no pudieron ser completados (n = 1). Se estableció el diagnóstico definitivo de AC en 65 pacientes, en presencia de una BEM positiva para infiltración amiloide y/o un patrón de RTG típico, caracterizado por un hiperrealce difuso predominantemente subendocárdico. Los antecedentes médicos y datos de pruebas complementarias así como los eventos clínicos fueron recogidos de la historia clínica.

Los estudios de CRM se llevaron a cabo en equipos de 1.5 y 3 Tesla mediante sincronización ECG o con pulso. Se obtuvieron imágenes de cine tanto en eje corto, como en proyecciones de 2, 3 y 4 cámaras mediante la utilización de la secuencia SSFP. Posteriormente, se administró por vía intravenosa un bolo de 0.2 mmol/Kg de contraste

de gadolinio. Se adquirieron múltiples secuencias de *Look-Locker* en proyección de 4 cámaras, que asistían en la elección del mejor tiempo de inversión para la supresión del miocardio normal. Aproximadamente 10 minutos tras la inyección de contraste se realizaron secuencias de inversión-recuperación de eco de gradiente en las mismas proyecciones que el cine para evaluar la presencia de RTG.

El análisis de las secuencias de cine para determinar los volúmenes y fracción de eyección de ambos ventrículos así como la masa de VI se realizó en una estación de trabajo específica de forma ciega para el diagnóstico final del paciente. Los valores fueron indexados por el área de superficie corporal. Otros aspectos morfofuncionales, como el espesor parietal, las dimensiones de la aurícula izquierda, la aceleración a nivel del tracto de salida de VI o la presencia de derrame pleural o pericárdico, también fueron derivados del estudio de las imágenes de cine. El estudio del RTG se realizó de forma semicuantitativa mediante análisis visual, considerando un patrón típico de AC en presencia de hiperrealce difuso de predominio subendocárdico. La secuencia de *Look-Locker* óptima fue analizada mediante un software dedicado para la determinación del tiempo de T1 realizando el trazado manual de áreas de interés en miocardio, endocardio, sangre y músculo esquelético. Los valores de T1 de miocardio y endocardio fueron normalizados indexándolos por los tiempos de sangre y músculo esquelético.

En los casos con BEM disponibles se procesaron nuevamente las muestras con tinción de rojo Congo. Se tomaron micrografías con zoom de 20x, que permitieron el análisis cuantitativo del depósito amiloide de los especímenes mediante el software Image Pro Plus® v 6.0 (Media Cybernetics Inc, Rockville, MD, USA).

Las variables fueron descritas en función de su categoría y distribución en el caso de las continuas. Del mismo modo, cuando se compararon las variables en pacientes con y sin AC se utilizaron los test estadísticos correspondientes. De forma adicional, se realizó

un análisis de subgrupos para analizar los valores de T1 *mapping* en función del campo electromagnético de la CRM. Se evaluó la precisión diagnóstica de los parámetros de T1 para identificar AC mediante la determinación del área bajo la curva ROC, así como la correlación con marcadores de severidad de afectación cardiaca con los coeficientes r de Pearson y rho de Spearman. Además se exploró la asociación de los parámetros de T1 con la aparición de eventos clínicos durante el seguimiento. Cuando las biopsias cardiacas estaban disponibles, se procedió a la validación histológica de los valores derivados del T1 *mapping*.

4. RESULTADOS

En los 174 pacientes analizados la edad media fue 64 ± 13 años, y 121 (69.5%) fueron hombres. La indicación más frecuente para la CRM fue aumento del espesor parietal de VI en el ecocardiograma (101, 58%). Un total de 65 pacientes (37.4%) cumplieron criterios diagnósticos de AC: en 28 la BEM fue positiva y en 37 había un patrón típico de RTG, con demostración de amiloidosis extracardiaca en 20 de ellos. Entre los pacientes con confirmación histológica de amiloidosis, la forma más frecuente fue TTR (17, 35.4%), y la forma AL fue observada en 15 (31.3%), mientras que en 15 casos (31.3%) la forma fue desconocida y 1 paciente (2%) tuvo forma senil.

En relación con las características basales, los pacientes con AC fueron mayores y presentaron más frecuentemente una pobre clase funcional al diagnóstico. En el ECG, la presencia de bajo voltaje fue común en AC. Signos de aumento de presiones de llenado de VI, como la disfunción diastólica avanzada (91.1% vs 67.6%; $p=0.001$) y un mayor valor E/e' septal en el ETT, así como niveles más altos de BNP fueron más frecuentes en pacientes con AC.

La evaluación de la morfología con CRM demostró las típicas características de AC. El espesor parietal máximo de VI así como la masa indexada fueron mayores en AC sin presentar diferencias en los volúmenes de VI, conllevando un mayor ratio masa/volumen de VI. No solo la FEVI (50.3% vs 55.7%; $p = 0.006$) si no también la FEVD (51.3% vs 55.4%; $p = 0.018$) fueron ligeramente más bajas entre los pacientes con depósito miocárdico de amiloide.

A pesar de que el uso de ambos equipos de CRM fue similar entre los grupos se realizó un estudio para evaluar la relevancia de la intensidad del campo electromagnético. Los casos en el equipo de 1.5 Tesla fueron realizados con una frecuencia cardiaca ligeramente mayor y con discretamente menos contraste y, como se esperaba, presentaron de forma consistente valores de T1 menores. Sin embargo, los ratios de T1 con sangre y músculo esquelético fueron similares independientemente de la intensidad del campo electromagnético.

Cuando se compararon los parámetros de CRM con contraste entre pacientes con y sin AC, no se evidenciaron diferencias entre los grupos en la dosis de gadolinio o el tiempo de retardo post-contraste para la adquisición del *Look-Locker*. Los valores de T1 medidos en miocardio y endocardio así como los respectivos ratios con sangre y músculo esquelético fueron significativamente menores en los pacientes con AC.

Al analizar el rendimiento diagnóstico del T1 *mapping* en la población de estudio, los valores de T1 miocárdico (AUC 0.69; $p < 0.001$) y endocárdico (AUC 0.69; $p < 0.001$) identificaron correctamente a los pacientes con depósito amiloide. Estos resultados mejoraron cuando los valores se indexaron con los tiempos de T1 de sangre y músculo esquelético, independientemente de la intensidad del campo electromagnético e incluso considerando solo los pacientes con biopsia cardiaca. La mayor precisión fue detectada para los ratios miocardio/sangre (0.86; $p < 0.001$) y endocardio/sangre (0.86; $p < 0.001$) en

3 Tesla. Por tanto, se seleccionaron los valores de T1 miocardio/sangre y endocardio/sangre con la mejor sensibilidad y especificidad. Un punto de corte de 1.22 para el T1 miocardio/sangre y 1.24 para el T1 endocardio/sangre presentaron una sensibilidad y especificidad de 80% y 70%, y 84% y 78% respectivamente.

Entre los pacientes con un diagnóstico final positivo, se encontraron ratios de T1 miocardio/sangre y endocardio/sangre más cortos en presencia de bajo voltaje en el ECG. Ningún otro marcador de carga de infiltración se correlacionó con los parámetros de T1. Sin embargo, en el grupo de 3 Tesla se identificaron correlaciones inversas con el espesor parietal anterior de VI para los ratios miocardio/sangre (-0.3; $p = 0.037$) y endocardio/sangre (-0.39; $p = 0.027$) así como con el espesor parietal máximo para los ratios miocardio/sangre (-0.34; $p = 0.053$) y endocardio/sangre (-0.39; $p = 0.026$). Finalmente, no se detectaron asociaciones de los parámetros de T1 con las variables pronósticas en AC.

Entre los pacientes con biopsia cardíaca disponible, se observaron correlaciones inversas significativas con todos los ratios de T1: miocardio/sangre (-0.46; $p = 0.011$), miocardio/músculo esquelético (-0.38; $p = 0.041$), endocardio/sangre (-0.48; $p = 0.009$) y endocardio/músculo esquelético (-0.43; $p = 0.021$).

5. DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este estudio son: 1) todos los valores de T1 *mapping* post-contraste derivados de la secuencia de *Look-Locker* fueron más cortos en pacientes con AC, de forma consistente con una expansión del espacio extracelular que conduce a un retraso del lavado del gadolinio del miocardio; 2) los valores de T1 post-contraste demostraron una alta precisión diagnóstica para la detección de AC cuando se corrigieron

por las cifras de T1 de músculo esquelético y sangre, de forma independiente de la intensidad del campo electromagnético; 3) estos ratios de T1 se correlacionaron con la carga de amiloide validada mediante BEM, aunque la correlación con índices clínicos de AC fue pobre; y 4) los valores de T1 post-contraste no predijeron eventos en nuestra muestra.

El depósito cardiaco de amiloide conlleva un incremento del VEC, con un aumento del acúmulo miocárdico de gadolinio y, por tanto, un acortamiento del T1 post-contraste. Los resultados son consistentes con estudios previos de CRM que analizaron la relación entre la cinética miocárdica de gadolinio, o más recientemente la cuantificación absoluta del VEC con nuevos métodos, y la presencia de AC.

Cuando se analizó el rendimiento diagnóstico de los parámetros derivados del T1 *mapping*, tanto los valores miocárdicos como endocárdicos mostraron una aceptable precisión para detectar AC, pero hay múltiples factores que afectan el tiempo de T1 post-contraste. Con la intención de evitar esta limitación, indexamos los tiempos de T1 de miocardio y endocardio con la sangre y el músculo esquelético. De esta manera, el rendimiento diagnóstico mejoró de forma significativa y no se detectaron diferencias en relación con la intensidad del campo electromagnético. Esta aproximación ha sido previamente probada como un método sencillo para normalizar los tiempos de T1 miocárdicos considerando los múltiples factores de confusión.

Al seleccionar únicamente los pacientes con un diagnóstico definitivo de AC, los ratios miocardio/sangre y endocardio/sangre solamente demostraron asociaciones significativas con la presencia de bajo voltaje en el ECG, y correlaciones inversas con los espesores parietales anterior y máximo del VI para 3 estudios de 3 Tesla. A este respecto, un estudio reciente en AC AL ha mostrado una correlación significativa pero pobre de los tiempos de T1 post-contraste del miocardio con los principales marcadores clínicos

de carga de AC. Las limitadas correlaciones observadas en nuestra serie pueden ser explicadas por una población más pequeña con AC, una enfermedad más avanzada y la heterogeneidad de la muestra. Curiosamente, se encontraron correlaciones entre la expansión del espacio extracelular medida con los ratios de T1 miocárdico y endocárdico derivados de secuencias estándar de *Look-Locker*, y la carga de amiloide directamente cuantificada a partir de BEM. Hasta donde sabemos, este es la primera publicación de la validación histológica de una técnica de T1 *mapping* en AC. La mejor correlación de los tiempos de T1 con la histología que con los parámetros morfofuncionales puede nuevamente reflejar diferencias entre la amiloidosis AL y TTR, así como que la disfunción cardíaca no sea causada únicamente por la cantidad de AC sino también por la toxicidad miocárdica directa de las fibrillas de amiloide.

A pesar de la demostración de su correlación con la extensión de amiloide en BEM, los tiempos de T1 post-contraste no pudieron identificar los pacientes con AC que sufrieron insuficiencia cardíaca o muerte durante el seguimiento. Sin embargo, en este sentido, los pocos estudios que han evaluado las implicaciones pronósticas del T1 *mapping* en AC han mostrado resultados contradictorios. Además, el estudio puede que no tenga potencia estadística suficiente debido a una menor población con diagnóstico definitivo de AC y un menor número de eventos.

Aparte de las limitaciones inherentes a un diseño retrospectivo, se deben enumerar algunos aspectos que pueden afectar a los resultados. Primero, se empleó una secuencia SSFP de inversión-recuperación estándar a diferencia de las secuencias *MOLLI* y sus variantes; sin embargo, esto refleja el método *Look-Locker* estándar más ampliamente disponible en la práctica clínica. De forma adicional, elegimos las secuencias con un similar tiempo de retardo post-contraste e intentamos una mayor corrección mediante el indexado intra-individual con los tiempos de T1 de músculo esquelético y sangre.

Segundo, la BEM no estaba disponible en todos los pacientes, pero esto refleja la práctica diaria donde la confirmación histológica no siempre se realiza. Además, un patrón típico de RTG ha demostrado en múltiples estudios una excelente especificidad en comparación con la BEM. Finalmente, incluimos pacientes con amiloidosis TTR y AL, las cuales tienen diferentes características.

6. CONCLUSIONES

En esta serie real de pacientes remitidos a CRM para evaluar AC, los tiempos de T1 miocárdico post-contraste derivados de una secuencia estándar y ampliamente disponible de *Look-Locker* detectaron la presencia de amiloide miocárdico con gran precisión, y se correlacionaron con la carga de AC validada mediante histología. Los resultados mejoraron cuando se corrigieron los tiempos de T1 miocárdicos y endocárdicos con medidas de sangre y músculo esquelético de referencia. Sin embargo, los tiempos de T1 post-contraste no fueron predictores pronósticos en este estudio, lo cual puede reflejar la heterogeneidad de la muestra y/o el rendimiento sub-óptimo de este método en comparación con técnicas más depuradas de T1 *mapping*.

SUMMARY

1. INTRODUCTION

Cardiac amyloidosis (CA) is an infiltrative disease caused by the deposition of insoluble abnormal fibrils in the myocardial interstitial space. Although light chain (AL) form is the most common type of systemic amyloidosis with cardiac involvement, familial transthyretin (TTR) and senile forms, can also involve the heart. CA must be considered in the differential diagnosis of heart failure with preserved left ventricular (LV) systolic function, especially when restrictive filling is detected, and even when no other organ involvement is known. In this regard, classical electrocardiographic (ECG) and echocardiographic features have been extensively used on diagnosis. However, in spite of their excellent specificity they may lack enough sensitivity to detect early stages of disease. On the other hand, the definitive diagnosis with endomyocardial biopsy (EMB) is not widely available and not free from potential complications.

In this clinical scenario, cardiac magnetic resonance (CMR) emerged as a valuable non-invasive diagnostic tool through the ability of late gadolinium enhancement (LGE) to detect extracellular space expansion. Firstly, a subendocardial global hyperenhancement pattern and abnormal contrast kinetics were described in association with CA diagnosis. Nonetheless, given the diffuse deposition of amyloid a direct quantitative estimation of infiltration would be preferable over the qualitative detection of macroscopic deposition with LGE. Hereof, the evaluation of diffuse interstitial involvement with CMR T1 *mapping* techniques have raised interest in the study of cardiomyopathies. Several sequences and protocols have been tested to achieve this goal. Among them, equilibrium or bolus contrast CMR evaluation with *Modified Look Locker Inversion-recovery (MOLLI)*, and its shortened version *shMOLLI*, appear to be the most precise methods for extracellular volume (ECV) quantification.

These advanced techniques have already proven their utility in CA diagnosis, but they are technically cumbersome and/or mainly research tools, and thus are still not being used extensively in clinical practice. However, there is few data using a nonspecific inversion time (TI) scout sequence to estimate myocardial amyloid infiltration in a real life clinical scenario. Therefore, the aim was to evaluate the clinical utility of post-contrast T1 *mapping* parameters derived from a standard *Look-Locker* sequence for CA diagnosis in a non-selected population referred to CMR with the clinical suspicion of myocardial amyloid infiltration. Furthermore, correlation with burden of disease and association with prognosis was explored as well. In a subset of patients, histological validation was also performed.

2. HYPOTHESES AND OBJECTIVES

Hypotheses

- The T1 parameters derived from standard *Look-Locker* sequences of Cardiac Magnetic Resonance allow to diagnose cardiac amyloidosis.
- The values of T1 *mapping* correlate with markers of progression in cardiac amyloidosis, and, therefore, with the prognosis of this disease.
- A non-invasive quantification of amyloid myocardial deposition may be performed using the values of T1 *mapping*.

Objectives

- To evaluate the diagnostic capacity of T1 *mapping* through a standard *Look-Locker* sequence to detect cardiac amyloidosis in patients with clinical suspicion.

-To study the association of T1 *mapping* values with different progression parameters in cardiac amyloidosis, as well as their prognostic impact.

-To evaluate the correlation of T1 *mapping* values with the quantification of amyloid deposition in cardiac biopsies.

3. MATERIAL AND METHODS

All the patients referred for CMR to *Cardiac CT/MRI Program* at *Mount Sinai Hospital* (New York, USA) from November 2007 to October 2013 with the clinical suspicion of CA were evaluated. From the 186 consecutive CMR performed with this indication, 174 were included in the study after exclusion of the cases repeated in the same patient (n = 11) and those that could not be completed (n = 1). The definitive diagnosis of CA was established in 65 patients, in those who presented a positive EMB for amyloid infiltration and/or a typical pattern of LGE, characterized by diffuse predominantly subendocardial hyperenhancement. Medical records were used to collect the clinical history and additional tests as well as clinical events.

CMR studies were performed in 1.5 and 3 Tesla magnets using ECG or pulse gating. Cine images were obtained in short axis as well as 2, 3 and 4 chambers views using a SSFP sequence. Later, an intravenous bolus of 0.2 mmol/Kg gadolinium-based contrast was administered. Multiple *Look-Locker* sequences were indicated in 4 chambers view that helped in the best inversion time selection to null the normal myocardium. Approximately 10 minutes after the contrast administration an inversion-recovery fast gradient-echo sequence was prescribed in views matching the cine images in order to evaluate for the presence of LGE.

The analysis of the cine sequences to determine biventricular volumes and ejection fraction as well as LV mass was performed in a dedicated workstation blindly for the patient final diagnosis. The values were indexed by the body surface area. Other morphofunctional features, such as wall thickness, left atrial dimensions, acceleration at the LV outflow tract or the presence of pleural or pericardial effusion, were also obtained from the evaluation of cine images. Evaluation of LGE was made with a semiquantitative method on visual assessment, considering a typical pattern of AC in presence of diffuse predominantly subendocardial hyperenhancement. The optimal *Look-Locker* sequence was analyzed to determine the T1 time, tracing manually regions of interest in myocardium, endocardium, blood and skeletal muscle with a dedicated software. Blood and skeletal muscle indexes were used to normalize myocardial and endocardial T1 values.

When EMB were available, the samples were prepared again with Congo red stain. Micrographs with 20x zoom were taken, which allowed to perform a quantitative analysis of amyloid deposition in the specimens using the Image Pro Plus® v 6.0 (Media Cybernetics Inc, Rockville, MD, USA) software.

The variables were described based on their category and distribution, in the case of continuous ones. Likewise, when variables were compared between patients with and without CA the corresponding statistical tests were used. Additionally, a subgroup analysis was carried out to study the T1 *mapping* values related to the strength of the CMR magnetic field. Diagnostic accuracy of T1 parameters to identify CA was evaluated determining area under the curve with ROC; correlation with markers of severity of cardiac involvement was also performed using Pearson r or Spearman rho coefficients. Moreover, the association of T1 parameters with the incidence of clinical events during

the follow-up was explored. When cardiac biopsies were available, a histological validation of T1 *mapping* derived values was performed.

4. RESULTS

The 174 patients analyzed had a mean age of 64 ± 13 years, and 121 (69.5%) were males. The most frequent indication for CMR was increased LV wall thickness on echocardiogram (101, 58%). A total of 65 (37.4%) patients fulfilled diagnostic criteria for CA: in 28 EMB was positive and in 37 there was a typical LGE pattern, with demonstrated extracardiac amyloidosis in 20 patients. Among patients with histological confirmation of amyloidosis, TTR (17, 35.4%) was the most common form, and AL type was observed in 15 (31.3%), while in 15 cases (31.3%) the form was unknown and 1 patient (2%) had senile type.

Regarding baseline characteristics, patients with CA were older and showed more frequently a poor functional class at diagnosis. On ECG, low voltage was more common in CA. Signs of increased LV diastolic pressure, such as advanced diastolic dysfunction (91.1% vs 67.6%; $p=0.001$) and greater E/e' septal ratio on TTE, as well as higher levels of BNP were noted more commonly in CA patients.

Evaluation of morphology with CMR showed the typical features of CA. Maximal LV wall thickness as well as LV mass index were higher in CA without differences in LV volumes, leading to a greater LV mass/volume ratio. Not only LVEF (50.3% vs 55.7%; $p=0.006$) but also RVEF (51.3% vs 55.4%; $p=0.018$) were slightly lower among patients with myocardial amyloid deposition.

Although the use of both magnets was similar between groups an analysis was performed to study the relevance of the strength of the magnetic field. Studies at 1.5 Tesla were done at a slightly higher heart rate and with slightly lower contrast dose and, as expected, showed consistently lower T1 values. However, the T1 ratios with blood and skeletal muscle were similar regardless of the magnet strength.

When contrast-enhanced CMR parameters were compared in patients with and without CA, no differences were noted between groups either in gadolinium dose or post-contrast delay of *Look-Locker* acquisition. Measured T1 values in myocardium and endocardium as well as the respective ratios with blood and skeletal muscle were significantly lower in CA patients.

Analyzing the diagnostic performance of T1 *mapping* in the study population, myocardial (AUC 0.69; $p < 0.001$) as well as endocardial (AUC 0.69; $p < 0.001$) T1 values identified correctly the patients with amyloid deposition. These results improved when the values were indexed with blood and skeletal muscle T1 times, independently of the strength of the magnetic field, and even considering only the patients with cardiac biopsy. The best performance was detected for ratios of myocardial/blood (0.86; $p < 0.001$) and endocardial/blood (0.86; $p < 0.001$) in 3 Tesla. Thus, values of myocardial/blood and endocardial/blood T1 ratios with an optimal sensitivity and specificity were selected. A cut-off point of 1.22 for myocardial/blood T1 and 1.24 for endocardial/blood T1 showed a sensitivity and specificity of 80% and 77%, and 84% and 78% respectively.

Among the patients with a final positive diagnosis, shorter myocardial/blood and endocardial/blood T1 ratios were found in presence of low voltage on ECG. No other markers of infiltration burden were correlated with the T1 parameters. However, in the 3 Tesla group inverse correlations were identified with LV anterior wall thickness for myocardial/blood (-0.3 ; $p = 0.037$) and endocardial/blood (-0.39 ; $p = 0.027$) ratios as well

as LV maximal thickness for myocardial/blood (-0.34; $p = 0.053$) and endocardial/blood (-0.39; $p = 0.026$) ratios. Finally, no association with prognostic variables in CA were detected for T1 parameters.

Among the patients with available cardiac biopsy, significant inverse correlations were observed with all of the T1 ratios: myocardial/blood (-0.46; $p = 0.011$), myocardial/skeletal muscle (-0.38; $p = 0.041$), endocardial/blood (-0.48; $p = 0.009$) and endocardial/skeletal muscle (-0.43; $p = 0.021$).

5. DISCUSSION

The main findings of this study are: 1) all the *Look-Locker* derived post-contrast myocardial T1 *mapping* values were shorter in patients with CA, consistent with an expansion of the extracellular space that leads to delayed clearance of gadolinium from the myocardium; 2) post-contrast myocardial T1 values demonstrated a high diagnostic accuracy for the detection of CA when corrected by skeletal muscle or blood T1 values, regardless of the field strength; 3) these T1 ratios correlated with amyloid burden as validated with EMB, although correlation with clinical indices of CA were weak; and 4) post-contrast T1 values did not predict outcomes in this sample.

Cardiac deposition of amyloid leads to increased ECV, with increased myocardial accumulation of gadolinium and, thus, decreased post-contrast T1. These findings are consistent with prior CMR studies that analyzed the relationship between myocardial gadolinium kinetics, or, more recently the absolute ECV quantification with newer methods, and the presence of CA.

When diagnostic performance of T1 *mapping* derived parameters was analyzed, myocardial as well as endocardial values showed an acceptable accuracy to detect CA,

but there are multiple factors that affect post-contrast T1 time. In order to avoid this limitation, we obtained the ratios of myocardial and endocardial T1 times to blood and skeletal muscle. This way, the diagnostic accuracies were significantly improved and no differences were detected in relation to the field strength. This approach has previously proved as a simple way to normalize myocardial T1 times considering the multiple confounders.

Selecting patients with a definitive diagnosis of CA, myocardial/blood and endocardial/blood ratios only demonstrated significant association with low voltage on ECG, and inverse correlations with LV anterior and maximal wall thickness for 3 Tesla study. In this regard, a recent study in AL CA has shown significant but weak correlations of myocardial post-contrast T1 times with the main clinical markers of CA burden. The limited correlations observed in this series could be explained by a smaller population with CA, a more advanced disease and the heterogeneous sample. Interestingly, correlations were found between extracellular space expansion measured with standard *Look-Locker* derived myocardial and endocardial T1 ratios and amyloid burden as directly quantified from EMB. As far as we know, this is the first report of histological validation of a T1 *mapping* technique in CA. The better correlation of T1 times with histology than with morphofunctional parameters may again reflect differences between AL and TTR amyloidosis, as well as cardiac dysfunction caused not only by CA amount but also by direct myocardial toxicity from amyloid fibrils.

Despite their proven correlation with amyloid extent on EMB, post-contrast myocardial T1 times could not identify the patients with CA that suffered heart failure or death during the follow up. However, in this regard, the few studies that have explored prognostic implications of T1 *mapping* in CA have showed contradictory results.

Moreover, this study might not have enough power due to a smaller population of definitive CA and lower number of events.

Apart from the inherent limitations of a retrospective design, some aspects should be addressed that may affect the results. First, we used a standard inversion-recovery SSFP sequence as opposed to *MOLLI* or its variants; however, this reflects the standard *Look-Locker* approach most widely available in clinical practice. Additionally, we chose the sequences with a similar post-contrast delay time and we attempted to correct for most by intra-individual indexing with skeletal muscle and blood T1 times. Second, EMB was not available in all patients, but this represents the daily practice where histological confirmation is not always performed. Moreover, a typical LGE pattern has demonstrated excellent specificity in multiple studies in comparison with EMB. Finally, we included patients with both TTR and AL amyloid, which have distinct features.

6. CONCLUSIONS

In this real life series of patients referred to CMR to evaluate CA, post-contrast myocardial T1 times derived from a standard and widely available *Look-Locker* sequence detected the presence of myocardial amyloid with high accuracy, and correlated with CA burden as validated with histology. Results were improved when correcting myocardial and endocardial T1 times with blood or skeletal reference measurements. Post-contrast T1 times were however not predictive of outcomes in this study, which may reflect heterogeneity of the sample and/or suboptimal performance of this approach in comparison with more refined T1 *mapping* techniques.

INTRODUCCIÓN

1. AMILOIDOSIS. GENERALIDADES

1.1 Definición.

La palabra amiloide fue utilizada por primera vez en 1834 por el botánico alemán y co-autor de la teoría celular Matthias Schleiden para describir el almidón ceroso de las plantas obtenido al procesar muestras vegetales con yodo y ácido sulfúrico¹. Su origen etimológico procede del latín “*amylum*” que hace referencia al almidón. Así, se refirió al amiloide como “un constituyente amiláceo normal de las plantas”², que se descubrió posteriormente que correspondía a la celulosa.

Posteriormente, Rudolf Virchow fue el primero en emplear la palabra amiloide en la literatura médica en 1854 en su publicación “Über eine in Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaction der Cellulose”³. En la misma describió unos pequeños depósitos en el sistema nervioso que presentaban la misma reacción con yodo y ácido sulfúrico que el almidón. Por este motivo y con la hipótesis de que su composición estaba formada por polisacáridos, Virchow nombró a estas estructuras “*corpora amylacea*”.

A pesar de que el término fuera acuñado posteriormente, es posible que haya descripciones previas de depósito amiloide en informes de autopsias humanas en las que se reportaba la presencia de un material homogéneo en tejido hepático o renal. Así pues, se considera que la primera referencia médica a la amiloidosis fue realizada en 1639 por Nicolaus Fontanus.

Actualmente, se define la amiloidosis como una patología caracterizada por la infiltración intersticial de múltiples órganos por depósitos insolubles de una proteína fibrilar producida en diferentes enfermedades⁴⁻⁶. Alrededor de 20 diferentes proteínas son capaces de formar fibrillas de amiloide *in vivo*⁷. Comparten una ultraestructura

patognomónica, caracterizada por un plegado anómalo de las cadenas de aminoácidos que las hace insolubles y resistentes a la proteólisis^{8,9}. Diferentes mecanismos pueden ser responsables de estos cambios, abarcando desde mutaciones genéticas hasta un exceso de producción de la forma plegada en hoja β que presenta una alineación antiparalela. Como resultado se produce el depósito amiloide, que presenta una distribución variable pudiéndose encontrar en múltiples vísceras, la pared de los vasos sanguíneos y el tejido conectivo. Estos depósitos producen alteraciones mecánicas y estrés oxidativo local⁷.

1.2 Histopatología.

A pesar de las diferentes proteínas que pueden constituir el depósito amiloide, que se evidencia en microscopía óptica como un material homogéneo extracelular. Se describió precozmente que el depósito amiloide adquiriría una coloración rojo-anaranjada con la tinción de rojo Congo¹⁰. No se conoce completamente el mecanismo por el cual el amiloide tiene apetencia por esta tinción pero se cree que puede estar relacionado con el carácter hidrofóbico de las proteínas anómalas¹¹. Esta tinción pone de manifiesto una birrefringencia verde-manzana de la infiltración amiloide cuando es expuesta a luz polarizada¹². Se han utilizado otras tinciones como el azul Alcian sulfatado¹³ o la fluorescencia con tioflavina¹⁴ para el diagnóstico de la amiloidosis.

Finalmente, con el microscopio electrónico se pone de manifiesto la presencia en el espacio intersticial de fibrillas no ramificadas de 7.5-10 nm resultado del plegado anómalo de las proteínas¹³.

1.3 Clasificación.

La amiloidosis es una patología infrecuente en los países desarrollados con una incidencia estimada en 1000 y 2500 nuevos casos por año en EEUU^{15, 16}. Sin embargo, constituye la primera causa de miocardiopatía restrictiva en los países occidentales¹⁷. Además, es una patología con un pronóstico infausto, considerándose la causa de 1 de cada 1000 muertes en el primer mundo¹⁸.

Es importante recordar que las distintas formas de amiloidosis presentan diferencias significativas en el abordaje terapéutico y el pronóstico. La diferenciación se realiza en función de la inmunohistoquímica y el estudio genético. A continuación se describen los principales tipos de amiloidosis con potencial afectación cardiaca.

Amiloidosis primaria

La amiloidosis primaria, de cadenas ligeras o AL constituye la forma más frecuente de amiloidosis sistémica. Está causada por la producción de una paraproteína anómala por una población monoclonal de células plasmáticas. En la biopsia de médula ósea se puede evidenciar una celularidad que alcanza hasta el 20% con predominancia clonal más frecuente del subtipo λ ^{19, 20}.

Característicamente afecta por igual a ambos sexos con un pico de incidencia en la quinta década de la vida²¹. Esta forma presenta casi invariablemente afectación multiorgánica^{18, 22, 23}, en orden de frecuencia riñón, corazón, sistema nervioso periférico y sistema autónomo. La aparición de púrpura periorbitaria y macroglosia es infrecuente pero altamente específica de esta enfermedad^{24, 25}. Hasta el 20% de los pacientes

presentan manifestaciones cardiológicas, sin embargo la afectación cardiaca aislada es excepcional²⁶.

Presenta mal pronóstico con una supervivencia media que ha mejorado en la actualidad hasta estimarse en alrededor de 1 año^{27, 28}. Éste empeora cuando la afectación cardiaca se hace manifiesta clínicamente²⁹.

Amiloidosis hereditaria

La forma más frecuente de amiloidosis hereditaria es la asociada a la mutación de la transtiretina o ATTR³⁰. Esta proteína se sintetiza predominantemente en el hígado. Se han descrito diferentes mutaciones que varían en su expresividad clínica^{31, 32}. En general, su cuadro incluye manifestaciones cardiológicas, neuropatía y nefropatía, siendo el corazón el órgano más frecuentemente afectado³³. En cualquier caso, presenta una evolución clínica más benigna que la amiloidosis AL.

También existen variantes hereditarias no-transtiretina (fibrinógeno, apoproteína, gelsolina) que pueden afectar gravemente al corazón^{34, 35}, pero su incidencia es excepcional.

Amiloidosis senil

Se produce por el depósito de la forma “salvaje” de transtiretina en pacientes de edad avanzada, predominantemente del sexo masculino^{36, 37}. Se caracteriza por una afectación cardiaca lenta y progresiva con escasas manifestaciones en otros órganos^{38, 39}.

A pesar de que el depósito de amiloide se produce de forma preferente en el corazón, su pronóstico es más benigno que en la forma AL⁴⁰.

Amiloidosis secundaria

La amiloidosis secundaria, reactiva o AA aparece en relación con procesos inflamatorios, como la artritis reumatoide o infecciones crónicas, que presentan una producción aumentada y mantenida del reactante de fase aguda amiloide sérico A. Las manifestaciones cardiológicas son excepcionales⁴¹ y la clínica suele remitir al interrumpir la producción de la paraproteína tras controlar el cuadro desencadenante⁴².

Amiloidosis auricular aislada

Se produce por el depósito en la pared auricular de péptido natriurético atrial en respuesta a un aumento del estrés parietal⁴³⁻⁴⁵. Característicamente afecta a mujeres e incrementa su incidencia con la edad⁴⁶. Sin embargo, el depósito amiloide se restringe exclusivamente al miocardio auricular y su relevancia clínica aún no ha sido esclarecida⁴⁷.

Amiloidosis relacionada con la hemodiálisis

Se puede producir el depósito de β 2-microglobulina en el corazón de pacientes sometidos a hemodiálisis por un largo periodo de tiempo^{48, 49}. Sin embargo, las manifestaciones cardiológicas son mínimas y la sintomatología fundamentalmente viene derivada de la afectación articular^{50, 51}.

Tabla 1. Tipos de amiloidosis con afectación cardíaca⁵².

Tipo	Proteína	Afectación cardíaca	Supervivencia media	Manifestaciones extracardíacas
Primaria (AL)	Cadena ligera	22-34%	13 meses (4 si IC)	IR, proteinuria, hepatomegalia, disautonomía, macroglosia, púrpura, neuropatía, STC.
Hereditaria (ATTR)	TTR mutante	Variable	70 meses	Neuropatía severa, disautonomía, IR, ceguera.
Senil sistémica (ATTR)	TTR	Común	75 meses	Afectación orgánica difusa.
Auricular aislada (AANF)	Factor natriurético atrial	Limitada al corazón	-	Ninguna
Reactiva o secundaria (AA)	Amiloide A	<10%	24 meses	IR, proteinuria, hepatomegalia, asociada con situaciones inflamatorias crónicas.
Relacionada con diálisis (β2-microglobulina)	β2-Microglobulina	Desconocida, asintomática	-	Artralgias, STC, artropatías, quistes óseos, fracturas patológicas.

IC: insuficiencia cardíaca; IR: insuficiencia renal, STC: síndrome del túnel carpiano.

2. AMILOIDOSIS CARDIACA. FISIOPATOLOGÍA, CLÍNICA, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

2.1 Correlato fisiopatológico.

La afectación cardíaca por amiloide es consecuencia no sólo de la ocupación del espacio intersticial por proteínas insolubles, sino también de su toxicidad directa.

En primer lugar, la infiltración intersticial del miocardio provoca un aumento de su rigidez dificultando su relajación y disminuyendo la complianza, lo que se refleja en la aparición de una disfunción diastólica progresiva^{53, 54}. Con la progresión de la enfermedad se detecta un aumento del grosor parietal y en fases avanzadas se pueden producir incluso necrosis miocárdica y fibrosis que induzcan disfunción diastólica^{55, 56}. Además la invasión perivascular, puede comprometer la perfusión induciendo isquemia^{57, 58}, la cual a su vez puede comprometer también al tejido de conducción^{59, 60}. A nivel de las aurículas, aunque el depósito es importante raramente provoca alteración en su mecánica o en su función de marcapaso^{61, 62}. En el endocardio de las válvulas, la infiltración puede provocar insuficiencia valvular y por tanto empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

En segundo lugar, el depósito amiloide induce estrés oxidativo que puede deprimir la contractilidad de los cardiomiocitos⁶³. Además, produce remodelado tisular al interferir en la composición de la matriz extracelular⁶⁴.

2.2 *Manifestaciones clínicas.*

La AC se manifiesta fundamentalmente como insuficiencia cardiaca consecuencia de la restricción al llenado ventricular. Característicamente, es de predominio derecho con aparición de edemas en miembros inferiores, ingurgitación yugular, hepatomegalia y ascitis²². En presencia de regurgitación valvular se puede detectar la presencia de un soplo a la auscultación cardiaca.

Se puede producir angina de pecho por afectación microvascular, o en casos excepcionales por obstrucción intramural de las arteriolas miocárdicas^{65, 66}. Por otro lado, la aparición de arritmias cardiacas, principalmente fibrilación auricular⁶⁷, es frecuente en la AC.

Fruto de la afectación del sistema nervioso autónomo y de la alteración del sistema de compensación neurohormonal se produce una tendencia a la hipotensión y el paciente puede referir la presencia de mareo o incluso síncope^{22, 68}.

2.3 *Tratamiento.*

Tratamiento de soporte

El manejo inicial consiste en el alivio de los síntomas y signos derivados de la afectación cardiaca, que suelen estar relacionados con la sobrecarga de volumen secundaria al llenado ventricular restrictivo. Por tanto, el control del balance hídrico con la vigilancia del peso y la diuresis diaria, así como la administración de diuréticos si fuera necesaria resultan fundamentales.

Los antagonistas del calcio se encuentran contraindicados en AC ya que hay evidencia de que deterioran la situación clínica por su efecto inotrope negativo^{69, 70}. No hay contraindicación formal para la administración de betabloqueantes⁵² o antagonistas de la enzima convertidora de angiotensina, pero su uso debe realizarse con precaución debido al riesgo de hipotensión, y de bradicardia en el caso de los primeros. La apetencia de la digoxina por las fibrillas de amiloide puede aumentar el riesgo de toxicidad^{71, 72}, por lo cual se deben de monitorizar sus niveles de forma estrecha. Estas limitaciones pueden dificultar el manejo de las arritmias, que son frecuentes en esta patología. En cualquier caso, no se debe considerar la AC como una contraindicación para la anticoagulación, debiéndose prescribir la misma cuando sea necesario^{73, 74}. La implantación de marcapasos, si se encuentra indicada⁷⁵, mejora la sintomatología pero no ha demostrado tener impacto en el pronóstico⁷⁶. En cuanto a los desfibriladores automáticos implantables, aún no han demostrado aumentar la supervivencia⁷⁷. A este respecto, hay que recordar que la incidencia de arritmias ventriculares malignas en AC no está suficientemente documentada y que la disociación electromecánica es una causa frecuente de muerte súbita en estos pacientes. Por último, las asistencias ventriculares no han sido testadas en esta patología de forma sistemática.

Manejo del subtipo de amiloidosis

-Amiloidosis secundaria: El tratamiento de la enfermedad inflamatoria subyacente con la reducción secundaria de las cifras de amiloide sérico A ha demostrado mejorar la supervivencia⁴². Para ello algunos nuevos inmunomoduladores se han revelado útiles en diversas patologías⁷⁸.

-Amiloidosis AL: La tolerancia a la quimioterapia en estos pacientes es pobre y los clones de células plasmáticas pueden ser refractarios incluso a altas dosis de tratamiento. Aunque una combinación de melfalan oral y prednisona se tolera mejor, la respuesta suele ser pobre⁷⁹. En los últimos años, se tiende a realizar una estrategia combinada de altas dosis de quimioterapia y trasplante de células periféricas autólogas, aunque esta aproximación no está exenta de complicaciones⁸⁰. Además, la afectación cardíaca implica un peor pronóstico en este caso con aumento de la mortalidad⁸¹⁻⁸³. Nuevas pautas de quimioterapia están siendo probadas⁸⁴. Se han obtenido resultados prometedores en AC con la administración de bortezomib⁸⁵.

-Amiloidosis hereditaria ATTR: Se puede plantear el trasplante hepático, o incluso combinado con trasplante cardíaco, con intención curativa en pacientes jóvenes que se consideren buenos candidatos⁸⁶.

Trasplante cardíaco

La indicación de trasplante cardíaco resulta excepcional en esta patología. Una serie de 24 pacientes con AC³⁴ demostró malos resultados a 1 y 5 años, con una supervivencia especialmente baja en amiloidosis AL sin quimioterapia coadyuvante. En este subgrupo de pacientes la mortalidad se relacionó en la mayoría de los casos con la afectación extracardiaca. Una estrategia combinada de trasplante secuencial cardíaco y de células madre ha presentado resultados prometedores en pacientes jóvenes con escasa afectación sistémica^{87, 88}.

2.4 *Implicaciones pronósticas.*

A pesar de que la afectación cardíaca *per se* implica un mal pronóstico en esta enfermedad, como se ha explicado en extensión previamente, el diagnóstico del subtipo de amiloidosis tiene importantes implicaciones en el manejo terapéutico y la evolución del paciente

3. **DIAGNÓSTICO DE LA AMILOIDOSIS CARDIACA**

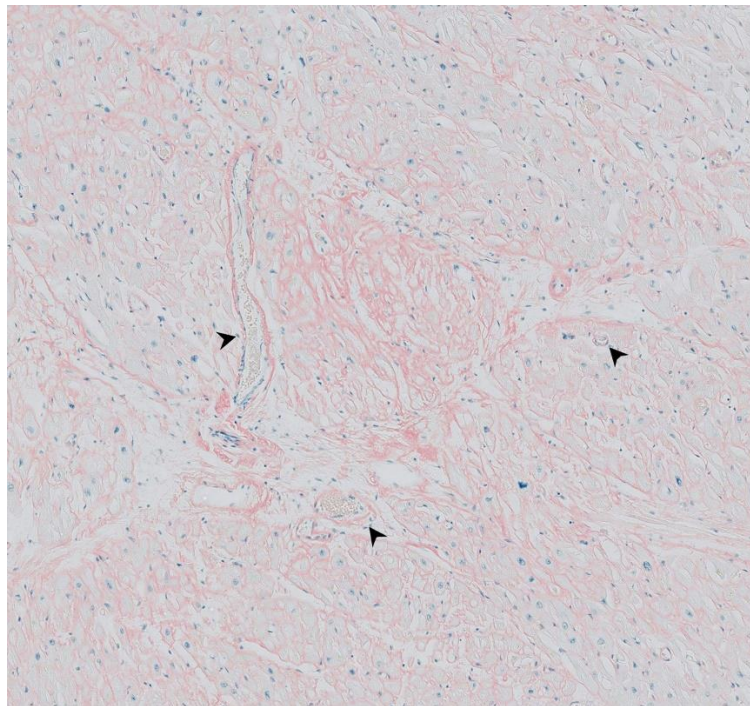
3.1 *Papel de la biopsia endomiocárdica.*

El diagnóstico definitivo de AC se establece mediante la demostración del depósito de fibrillas insolubles de amiloide en la matriz extracelular del miocardio. Por lo tanto, requiere la realización de una biopsia endomiocárdica (BEM) que confirme la presencia de material proteináceo entre los cardiomiocitos⁸⁹. Algunos de los escenarios clínicos característicos de la AC, como la insuficiencia cardíaca en presencia de un patrón de llenado de VI restrictivo o de una hipertrofia inexplicada, son considerados indicaciones razonables para la realización de una BEM⁹⁰. Sin embargo, esta técnica diagnóstica no está exenta de limitaciones. En primer lugar, su carácter invasivo condiciona un riesgo de complicaciones que si bien es reducido en cuanto a frecuencia, se estima en menos del 1%⁹¹, puede ser fatal por su gravedad, como ocurre con la perforación cardíaca⁹². Además, aunque el error de muestreo es más frecuente en miocardiopatías con afectación parcheada que en patologías con afectación difusa, la AC no está exenta del mismo, motivo por el cual se recomienda tomar al menos 4 muestras⁸⁹. Todos estos aspectos hacen recomendable la realización de BEM de forma preferente en centros con experiencia en esta técnica⁹⁰. Estos condicionantes impulsaron precozmente

el interés por el desarrollo de técnicas diagnósticas no invasivas que permitieran acercarse al diagnóstico de la infiltración miocárdica por amiloide.

Figura 1. Biopsia endomiocárdica de amiloidosis cardiaca.

Detalle a 20 aumentos de biopsia cardiaca con tinción rojo Congo que muestra el depósito proteináceo intersticial de amiloide con la típica apariencia rojo-anaranjado. Nótese también la infiltración de los vasos intramiocárdicos (cabezas de flecha), que puede condicionar la aparición de isquemia miocárdica.



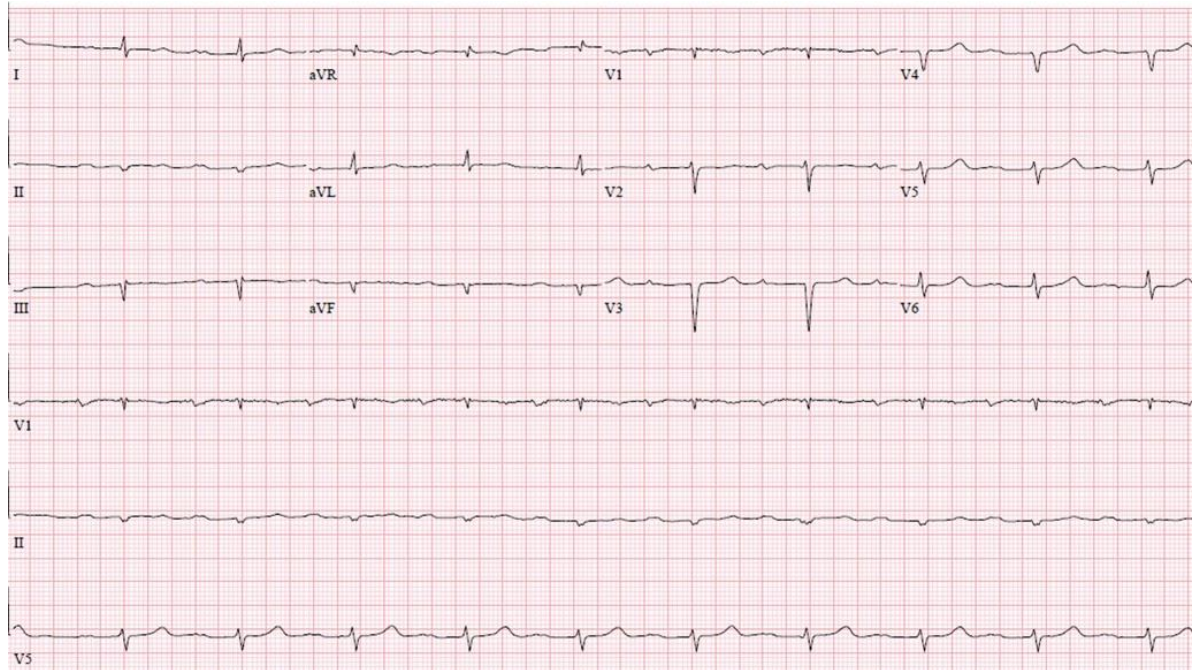
3.2 *Electrocardiograma y amiloidosis cardiaca.*

Clásicamente se han asociado determinados hallazgos en el electrocardiograma (ECG) con la AC. Así pues, tanto la presencia de bajos voltajes, definida como una amplitud del QRS ≤ 0.5 mV en todas las derivaciones de los miembros o ≤ 1 mV en las derivaciones precordiales, y un patrón de pseudoinfarto, con amputación de la onda R en las derivaciones precordiales derechas, fue identificado en aproximadamente el 50% de los pacientes con confirmación histológica de infiltración miocárdica⁷⁴. Además de su limitada sensibilidad, se puede detectar también bajos voltajes en el ECG en otras situaciones clínicas (obesidad, enfisema, hipotiroidismo, derrame pericárdico, fibrosis miocárdica o insuficiencia suprarrenal)⁵². Por otro lado, la aparición de bajo voltaje se ha asociado con la aparición de síntomas y la mortalidad, representando por tanto un marcador de estadios finales de la enfermedad⁹³.

Otras muchas alteraciones electrocardiográficas han sido descritas en pacientes con AC: fibrilación auricular, flutter auricular, alteraciones de la conducción aurículo-ventricular y de rama, ritmo de la unión o prolongación del QT²². No obstante, a pesar de que el bloqueo aurículo-ventricular y las arritmias auriculares son frecuentes en esta patología no son para nada específicas de la misma.

Figura 2. Electrocardiograma en amiloidosis cardíaca.

Hallazgos electrocardiográficos característicos en amiloidosis cardíaca. Se evidencian bajos voltajes tanto en derivaciones precordiales como en las de los miembros. La pobre progresión de la onda R en precordiales derechas con imagen de QS en V3 y V4 constituye el típico patrón de pseudoinfarto. Por último, se evidencia un intervalo PR prolongado defensorio de un bloqueo aurículo-ventricular de primer grado, que es habitual en esta patología.



3.3 *Diagnóstico ecocardiográfico en amiloidosis cardiaca.*

Con respecto al ecocardiograma transtorácico (ETT), las características típicas de la AC ya fueron descritas precozmente entre finales de los años setenta e inicios de los años ochenta. En 1976 Child et al⁹⁴ describieron por primera vez los hallazgos ecocardiográficos característicos en 7 pacientes con miocardiopatía infiltrativa por amiloide utilizando el modo M como aumento simétrico del espesor parietal de VI con una cavidad ventricular normal o reducida e hipoquinesia global. Estas características fueron posteriormente corroboradas por otros estudios⁹⁵. No se debe olvidar, que a pesar de que el aumento del espesor parietal es típico de AC, no constituye en modo alguno un signo específico dado que se puede detectar en patologías más prevalentes como la cardiopatía hipertensiva, la miocardiopatía hipertrófica o la estenosis aórtica. Sin embargo, la combinación con la presencia de bajo voltaje en el ECG no sólo mejora la precisión diagnóstica sino que también se correlaciona con la aparición de síntomas y la mortalidad⁹³. En cualquier caso, estudios posteriores han confirmado que aunque la presencia de bajo voltaje en el ECG incrementa la especificidad para la detección de AC⁹⁶, presenta aún una pobre sensibilidad para detectar estadios iniciales de la enfermedad⁹⁷. En referencia al engrosamiento parietal, Cueto-García et al⁹⁸ objetivaron que este hallazgo constituye un signo de afectación miocárdica avanzada, al demostrar en pacientes con AC confirmada por biopsia que su grado se correlacionaba con el desarrollo de insuficiencia cardiaca y tenía un impacto negativo en la supervivencia. Posteriormente el desarrollo del ETT bidimensional optimizó la valoración de la imagen cardiaca en esta patología. Así pues se describió por primera vez la presencia de un aspecto característico en “moteado granular” del miocardio hipertrofiado⁹⁹. Este hallazgo se ha considerado clásicamente específico para la infiltración amiloide del miocardio, pero diferentes estudios han mostrado su baja sensibilidad^{96, 99}. Por otro lado, depende de aspectos

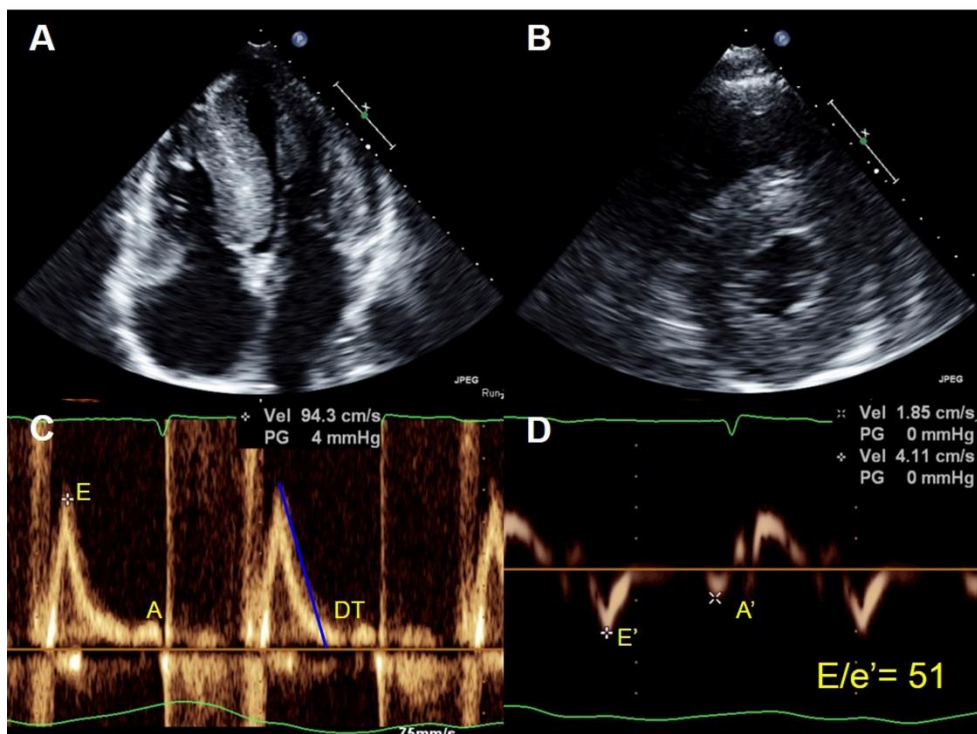
técnicos relacionados con la adquisición del estudio resultando en una reducida especificidad si se utiliza el segundo armónico, y pudiéndose afectar también su sensibilidad si se emplean nuevas técnicas de procesado de la imagen. Conjuntamente con el aumento del espesor parietal, la presencia de cavidades ventriculares pequeñas con una fracción de eyección en el límite bajo de la normalidad, el engrosamiento de las válvulas y el septo interauricular o la presencia de derrame pleural y pericárdico, constituyen la morfología paradigmática de la AC. Sin embargo, este conjunto no es específico, presenta una prevalencia variable y habitualmente constituye un marcador de estado final de la enfermedad⁹⁹.

La valoración no invasiva de las presiones de llenado de VI se inició con la aparición y el desarrollo del Doppler en ETT, permitiendo la detección del típico patrón de llenado restrictivo en AC. En el estudio del patrón de llenado mitral mediante Doppler pulsado se detecta característicamente una onda E prominente, un tiempo de deceleración de la onda E acortado y una relación $E/A > 2$ ¹⁰⁰. Adicionalmente, cuando se estudió la excursión del miocardio con el ciclo cardiaco mediante el Doppler tisular obteniéndose las ondas e' y a' , se puede calcular el ratio E/e' . En la infiltración miocárdica por amiloide este índice suele ser mayor a 15, reflejando un aumento significativo de las presiones de llenado de VI¹⁰¹. En cualquier caso, la aparición de disfunción diastólica severa es exclusiva de fases avanzadas de la enfermedad, mientras que en la infiltración miocárdica temprana puede observarse únicamente un patrón de relajación prolongada sin diferencias con sujetos sanos en el flujo de las venas pulmonares⁹⁷. Adicionalmente, es necesario remarcar que el llenado restrictivo no es exclusivo de la AC pudiéndose observar en una amplia variedad de miocardiopatías. Por otra parte el estudio mediante Doppler pulsado de los cambios con el ciclo respiratorio en el llenado mitral¹⁰² o el flujo de venas pulmonares¹⁰³, así como varias características del Doppler tisular¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ asisten en el

diagnóstico diferencial de esta miocardiopatía restrictiva con la pericarditis constrictiva. Finalmente, las nuevas técnicas de valoración de la deformación miocárdica o *strain* con Doppler tisular o *speckle tracking* aparte de contribuir a la diferenciación de la constricción pericárdica¹⁰⁷, permiten detectar la presencia de disfunción sistólica subclínica, lo cual presenta implicaciones pronósticas¹⁰⁸.

Figura 3. Hallazgos de ecocardiografía en amiloidosis cardiaca.

Paneles A y B. Morfología cardíaca típica en infiltración por amiloide con aumento simétrico del espesor parietal del ventrículo izquierdo con una cavidad ventricular reducida y dilatación biauricular. En el flujo de llenado mitral determinado mediante Doppler pulsado (Panel C) se evidencia un patrón restrictivo con relación E/A >2 y tiempo de deceleración de la onda E acortado. Cuando se utiliza el Doppler tisular (Panel D) se puede determinar el ratio E/e', que suele ser >15 reflejando un aumento de la presión telediastólica de ventrículo izquierdo.



3.4 Pruebas de laboratorio

Algunos datos obtenidos de la analítica de sangre convencional pueden tener relevancia en el diagnóstico y pronóstico de la AC. Así pues, la elevación de la troponina se encuentra de forma invariable en presencia de la lesión miocárdica independientemente de su causa^{109, 110}. Sin embargo, el péptido natriurético tipo-B (BNP) aumenta como consecuencia de la disfunción diastólica¹¹¹. En cualquier caso, de forma característica la elevación de estos marcadores es desproporcionada a los síntomas de insuficiencia cardíaca¹¹². Además, constituyen importantes marcadores pronósticos. Así, la elevación de troponina se ha asociado a una menor supervivencia¹¹³, y en presencia de respuesta a la quimioterapia se producen descensos significativos de las cifras de BNP¹¹⁴. Se pueden realizar también otros estudios analíticos específicos, como la determinación sérica de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, cuya reducción también se ha asociado a buena respuesta al tratamiento¹¹⁴.

3.5 Medicina nuclear en el diagnóstico de la amiloidosis cardíaca.

Las pruebas de medicina nuclear también pueden resultar de utilidad en el diagnóstico de la AC. El componente P del amiloide sérico es una glicoproteína plasmática que se distribuye por los depósitos tisulares de amiloide. Por este motivo, la escintigrafía de esta molécula marcada con un radiotrazador permite su cuantificación en los tejidos, pudiéndose evaluar la localización y extensión de la infiltración amiloide¹¹⁵. Sin embargo, esta técnica no puede utilizarse para evaluar el miocardio debido a su movimiento con el ciclo cardíaco. En este sentido, la Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica (*Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT*) con ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico marcado con Tc99m permite no sólo

detectar la presencia de AC sino también diferenciar el subtipo de amiloide¹¹⁶. Además parece tener un papel como marcador pronóstico en amiloidosis hereditaria por transtiretina¹¹⁷. Aparte se están desarrollando nuevos radiotrazadores para Tomografía por Emisión de Positrones (*Positron Emission Tomography, PET*), como el 18F-Florbetapir que ha mostrado resultados iniciales prometedores¹¹⁸.

3.6 *Utilidad de la Cardiorresonancia Magnética.*

En relación con el diagnóstico no-invasivo de la AC, la Cardiorresonancia Magnética (CMR) está adquiriendo un papel preponderante derivado de su capacidad para realizar una caracterización tisular miocárdica mediante diferentes secuencias, especialmente la de realce tardío de gadolinio (RTG).

La ausencia de las limitaciones del ETT secundarias a la mala ventana acústica y la excelente resolución espacial de la CRM han convertido a esta técnica en el *gold standard* para la determinación de los volúmenes ventriculares, masa y espesor parietal¹¹⁹. Resulta de especial interés dado que su carácter explorador independiente reduce significativamente la variabilidad interestudio¹²⁰. Además, se ha revelado como una herramienta precisa en la caracterización de la morfología tridimensional y los cambios geométricos en el estudio de ciertas patologías como la miocardiopatía hipertrófica^{121, 122}. Esta habilidad se ha puesto de manifiesto en AC en un estudio reciente realizado por nuestro grupo de investigación¹²³, que constató que hasta un 40% de los pacientes con AC presentaron un patrón de remodelado ventricular diferente a la hipertrofia concéntrica característica, evidenciándose la presencia en ellos de remodelado concéntrico o incluso hipertrofia excéntrica. Además, fue frecuente el hallazgo de un engrosamiento parietal asimétrico de predominio septal. Este dato ha sido corroborado

por estudios anatomopatológicos recientes que sugieren la presencia de diferentes formas de distribución del depósito amiloide, una de ellas con predilección por el septo y la pared inferolateral¹²⁴. Finalmente, se confirmó la alta especificidad pero baja sensibilidad de los criterios morfológicos (engrosamiento parietal concéntrico de VI, dilatación severa de aurícula izquierda y disfunción diastólica avanzada) y electrocardiográficos (bajo voltaje). Por lo tanto, esto sugiere que debe evitarse el exceso de confianza en estos criterios porque podría redundar en un retardo en el diagnóstico de la infiltración miocárdica por amiloide. En este escenario clínico resulta aún de mayor interés la caracterización miocárdica.

Para empezar es necesario explicar algunos aspectos relevantes en relación con la secuencia de RTG. Antes de la adquisición de la misma se precisa la administración de contraste de gadolinio. Éste modifica las características electromagnéticas de los tejidos adyacentes, acortando el tiempo de relajación en T1. Este efecto se pondrá de manifiesto por diferencias en la intensidad de señal en imágenes potenciadas en T1 de secuencias de inversión-recuperación con eco de gradiente. Dado que los quelatos de gadolinio son agentes extracelulares estrictos, los principales determinantes de su concentración en el miocardio son la perfusión local, la distribución del volumen extracelular, la velocidad de intercambio de agua entre los espacios vascular, intersticial y celular y la cinética de lavado del agente de contraste^{125, 126}. Por tanto, todos estos factores deben ser considerados en la evaluación de las imágenes de RTG. Además con el objeto de permitir el lavado del contraste del miocardio sano, la secuencia se adquiere con unos 10-20 min de retardo con respecto a la administración del mismo. De esta forma, un aumento del volumen de distribución del contraste y un lavado enlentecido constituyen las causas fundamentales de la aparición de hiperrealce en presencia de aumento del espacio intersticial^{125, 127}. Por lo tanto, la discriminación entre el miocardio sano (oscuro en la

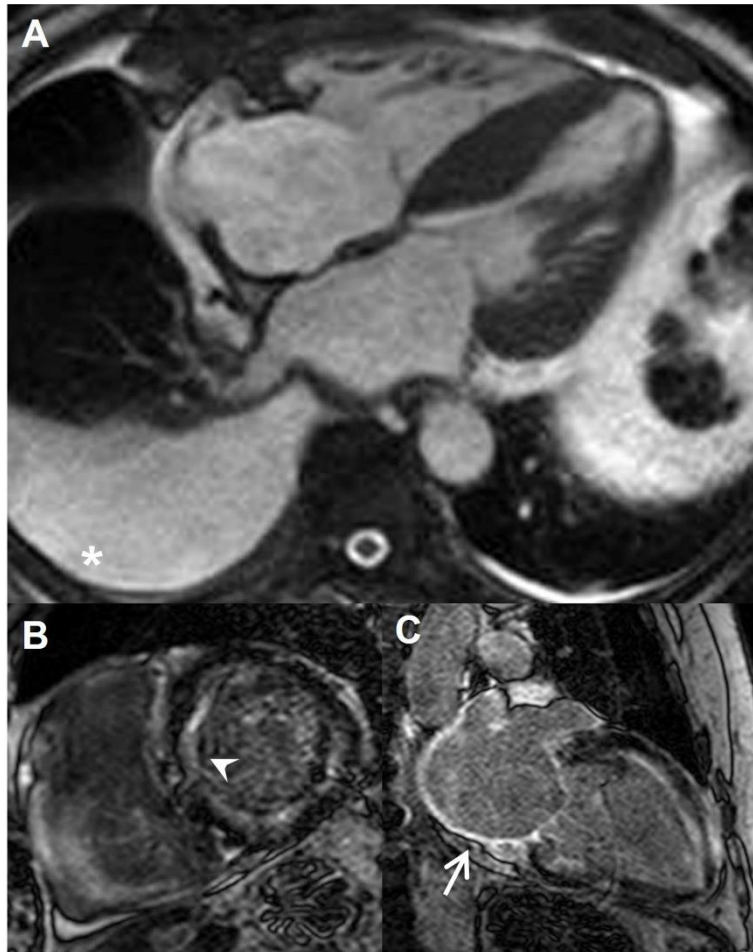
imagen final) y patológico (brillante) se determina por la diferencia en la concentración de contraste y el tiempo de inversión, que anula la señal del tejido normal.

Dado que el depósito amiloide en el miocardio es intersticial, la secuencia de RTG despertó gran interés en AC desde el inicio por su capacidad de detectar la expansión del espacio extracelular¹²⁷. Se describió la presencia de un patrón típico caracterizado por un hiperrealce difuso con una distribución predominantemente subendocárdica en asociación con la infiltración miocárdica por amiloide¹²⁸. Este hallazgo fue confirmado por estudios posteriores^{129, 130}, que también detectaron como hallazgos característicos la dificultad en suprimir el miocardio sano y un hiperrealce parcheado focal¹³⁰. El patrón descrito ha presentado un excelente rendimiento diagnóstico en AC confirmada con BEM, con una especificidad particularmente alta (94%) y una sensibilidad variable (69-97%)^{128, 131}. Esto último podría deberse a que no es exclusivo, siendo detectados otros patrones de RTG en pacientes con AC¹³¹. Por otra parte, la extensión del hiperrealce se ha correlacionado con los volúmenes telesistólico y telediastólico de VI y el tamaño de la aurícula izquierda, y se asociado con la aparición de alteraciones de la contractilidad segmentaria y la presencia de bajos voltajes en el ECG¹³¹. Además, la detección de hiperrealce difuso en el RTG constituye un marcador pronóstico en AC, presentando una asociación independiente con la mortalidad en el seguimiento¹³²⁻¹³⁴. La presencia de una cinética de contraste anormal entre la sangre y el miocardio también se ha descrito como un signo característico de AC¹²⁸. Este hallazgo pone de manifiesto dos procesos que se producen simultáneamente: el aumento de la concentración intramiocárdica de gadolinio, debido a la infiltración amiloide, y la aceleración en el lavado de contraste de la sangre, probablemente secundaria al incremento difuso del espacio intersticial sistémico. La afectación de la pared auricular se puede evidenciar con la aparición de hiperrealce a este nivel, hallazgo que ha sido correlacionado con el grado de disfunción diastólica en estudios iniciales¹³⁵.

Finalmente, dado que el depósito amiloide es difuso, una aproximación que permitiera la estimación cuantitativa del mismo sería preferible sobre la simple detección cualitativa macroscópica con RTG. Este aspecto ha sido valorado visualmente¹³⁴ y cuantificado mediante métodos sencillos¹²⁸. Sin embargo, las nuevas técnicas de CRM basadas en el T1 *mapping*, que permiten cuantificar la extensión del espacio extracelular, han abierto la posibilidad de medir de forma más precisa la infiltración miocárdica por amiloide.

Figura 4. Cardiorresonancia magnética en la amiloidosis cardíaca.

La buena resolución espacial de la CRM permite identificar las características morfológicas típicas de la AC (Panel A): aumento concéntrico del espesor parietal de VI, con dilatación biauricular y, en este caso, derrame pleural (asterisco). Con las secuencias de RTG (Paneles B y C) se evidencia el típico patrón de realce subendocárdico difuso (cabeza de flecha) acompañado a veces de hiperrealce de la pared de la aurícula izquierda (flecha)



CRM: Cardiorresonancia Magnética; VI: ventrículo izquierdo, RTG: realce tardío de gadolinio..

4. TÉCNICAS DE CUANTIFICACIÓN DEL ESPACIO EXTRACELULAR MEDIANTE CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA

4.1 Fundamentos en la valoración del espacio extracelular.

Múltiples miocardiopatías se relacionan con alteraciones en la constante tiempo de relajación longitudinal (T1) de CRM, secundariamente a incremento del contenido de agua o cambios en la composición del miocardio. Los cambios en los valores de T1 nativo o tras la administración de contraste de gadolinio constituyen importantes biomarcadores en diferentes patologías cardiacas¹³⁶. La determinación del T1 nativo resulta útil en el diagnóstico y evaluación de múltiples miocardiopatías, mientras que el T1 post-contraste constituye un estimador no invasivo del espacio extracelular. De esta forma, este último es capaz de detectar la presencia de fibrosis difusa, que no puede ser identificada con la secuencia convencional de RTG¹³⁷.

Algunos conceptos relevantes en relación con estas técnicas necesitan ser definidos con precisión¹³⁶:

-T1 nativo: valores de tiempo de relajación longitudinal (T1) de un determinado tejido.

-T1 mapping: método de CRM que proporciona un mapa paramétrico en el cual el T1 se codifica para cada pixel.

-Volumen extracelular (VEC): con respecto al miocardio supone la fracción del volumen del corazón que no corresponde a las células.

-Volumen intracelular (VIC): valor residual del VEC (1-VEC), que representa todo el volumen no accesible al contraste de gadolinio, por tanto formado por las células (principalmente cardiomiocitos).

-Fibrosis: tanto el T1 *mapping* como la determinación del VEC estiman el espacio ocupado por la matriz extracelular, no su composición. Sin embargo, en ausencia de enfermedades infiltrativas, como la amiloidosis, o procesos que impliquen importante edema miocárdico, pueden constituir un buen valor subrogado de fibrosis intersticial¹³⁸.

4.2 Factores determinantes en el T1 *mapping*.

A pesar de los prometedores datos de los estudios realizados con estas nuevas técnicas de CRM, las mismas no están exentas de factores de confusión que pueden afectar a la precisión de los resultados obtenidos.

Algunas variables relevantes que deben ser consideradas en la valoración de los resultados obtenidos se listan a continuación¹³⁹:

-Propiedades físicas de los contrastes de gadolinio: dosis, velocidad de infusión, concentración, relajabilidad, ratio de intercambio con el agua.

-Tiempo de retardo del T1 con respecto a la administración de contraste. Se puede evitar la influencia de este factor normalizando los resultados por el tiempo de T1 de tejidos no cardíacos (sangre, músculo esquelético) u obteniendo una curva de tiempo de T1.

-Tipos de secuencia de T1 *mapping*. Cada protocolo presenta limitaciones específicas en relación con la presencia de arritmia, la frecuencia cardíaca o valores extremos de T1¹⁴⁰⁻¹⁴². En este sentido, protocolos más cortos desarrollados recientemente han demostrado tener mayor precisión¹⁴³.

-Ratio del lavado de contraste, determinado fundamentalmente por la función renal. Se han descrito métodos que tratan de evitar la influencia de este factor, como la normalización por el tiempo de T1 de la sangre¹²⁸.

-Áreas de RTG significativo. La presencia de hiperrealce influye los valores globales de T1 del corte y, por tanto, puede interferir la estimación de la fibrosis intersticial¹⁴⁴.

-El nivel de hematocrito. Puede afectar el coeficiente de partición del contraste de gadolinio.

-Limitaciones de muestreo. De importancia en aquellas miocardiopatías que no presentan fibrosis homogénea.

-Intensidad del campo electromagnético de la CRM. El tiempo de relajación de T1 es dependiente de la intensidad del campo electromagnético, siendo significativamente mayor para 1.5 que para 3 Tesla^{145, 146}.

4.3 *Secuencias de T1 mapping.*

Se han evaluado múltiples secuencias y protocolos de T1 *mapping* para el estudio del espacio extracelular mediante CRM^{140, 147-150}. La primera técnica descrita consistía en la medición directa del T1 miocárdico sin la administración de contraste. Los valores obtenidos reflejan la combinación de la señal del intersticio y los cardiomiocitos y, por tanto, no son un estimador puro de la expansión del espacio extracelular. En cualquier caso, se han desarrollado secuencias que permiten la adquisición rápida de este parámetro con una sola apnea^{140, 143}. La administración previa de un bolo de contraste de gadolinio, compuesto con distribución extracelular estricta, ha permitido una valoración más

dirigida a la cuantificación del espacio intersticial^{144, 151, 152}. Sin embargo, diversos factores que pueden afectar a la distribución y lavado del contraste y que aparecen en algunas patologías (alteraciones en la composición corporal, insuficiencia renal o cambios en el hematocrito) pueden afectar a los resultados obtenidos. Un método sencillo para minimizar el efecto de estos potenciales confusores consiste en indexar los valores por el valor de T1 de la sangre, obteniendo lo que se denomina coeficiente de partición^{147, 148}. Esta normalización aún no corrige completamente los efectos derivados de la cinética del contraste en el momento concreto en el cual se realiza la adquisición de la secuencia. Así pues, se han utilizado varias estrategias con la intención de estimar el volumen de distribución, permitiendo por tanto un cálculo directo del volumen extracelular del miocardio. La primera de ellas asume que se alcanza el estado de equilibrio pasado un determinado tiempo de la administración del bolo de contraste (unos 15 minutos), realizándose una estimación sencilla del volumen de distribución, calculado como uno menos el hematocrito¹⁵³⁻¹⁵⁵. La segunda utiliza complejos modelados matemáticos para estimar el volumen de distribución¹⁵⁶. Finalmente, la última utiliza una perfusión continua de contraste para alcanzar un estado de equilibrio, evitando completamente la influencia de la cinética de distribución del contraste¹⁴⁹.

Tabla 2. Técnicas de Cardiorresonancia Magnética para la evaluación del espacio intersticial y la fibrosis difusa¹⁵⁷.

	Descripción	Ventajas	Problemas	Soluciones
Medida T1 precontraste^{140, 143}	Medida del T1 miocárdico intrínseco	Sin contraste	Pequeñas diferencias de T1 (más largo y difícil). Sensible a FC.	Mejorado con secuencias rápidas (MOLLI, shMOLLI)
Medida T1 precontraste^{144, 151, 152}	Medida del T1 miocárdico post-contraste a un tiempo fijado	Fácil de realizar. Incorporable a estudios de rutina.	Confusores: Vd, función renal... Afectado por FC.	Medir el T1 de la sangre antes y después del contraste (si no diferencias en sanos y enfermos).
Coefficiente de partición^{147, 148}	Combinación de previos: cambios en miocardio	Más cercano a medida directa de intersticio.	Se afecta por el hematocrito.	Calcular el Vd con la medida del hematocrito
Vd mediante pseudo-EQ^{147, 153-155}	Coefficiente de partición corregido por Vd (1-hematocrito)	Fácil de realizar. Incorporable a estudios de rutina.	Asunción de equilibrio entre miocardio y sangre a un tiempo preciso.	Corregir con modelado matemático o CRM-EQ.
Vd por modelado matemático¹⁵⁶	Medidas múltiples de T1 en lavado	Fácil de realizar. Incorporable a estudios de rutina.	Difícil de analizar. Modelado complejo.	Usar sólo en patologías que lo requieran
Vd por CRM-EQ¹⁴⁹	Uso de perfusión continua, evitando efectos de la cinética	Fácil de calcular. Independiente de confusores.	Prolongación de la duración del estudio	Usar sólo en patologías que lo requieran

Vd: volumen de distribución; EQ: equilibrio; FC: frecuencia cardiaca

Entre ellos, la evaluación tanto en estado de equilibrio como tras bolo de contraste mediante la secuencia de *CRM Modified Look Locker Inversion-recovery (MOLLI)*, y su versión acortada *shMOLLI*, son probablemente los métodos más precisos en la cuantificación del volumen extracelular^{136, 137}. Sin embargo, no existen recomendaciones de consenso actualmente sobre un determinado protocolo o método que deba ser empleado de forma estándar¹³⁶. Diferentes factores pueden influir en la elección del método más idóneo en cada caso: elemento a medir, precisión requerida, reproducibilidad, factibilidad y duración de la prueba. En cualquier caso, una limitación común a todas las técnicas de medida del espacio extracelular es que constituyen una cuantificación relativa de la expansión del espacio intersticial sin tener en cuenta su composición (tipos de fibrosis, presencia de edema o procesos infiltrativos)¹⁵⁷.

4.4 Utilidad de las secuencias de T1 mapping en diferentes patologías cardiacas.

La evaluación de la afectación intersticial difusa mediante técnicas de T1 *mapping* de CRM ha despertado gran interés por su potencial utilidad en diversos escenarios clínicos¹⁵⁷.

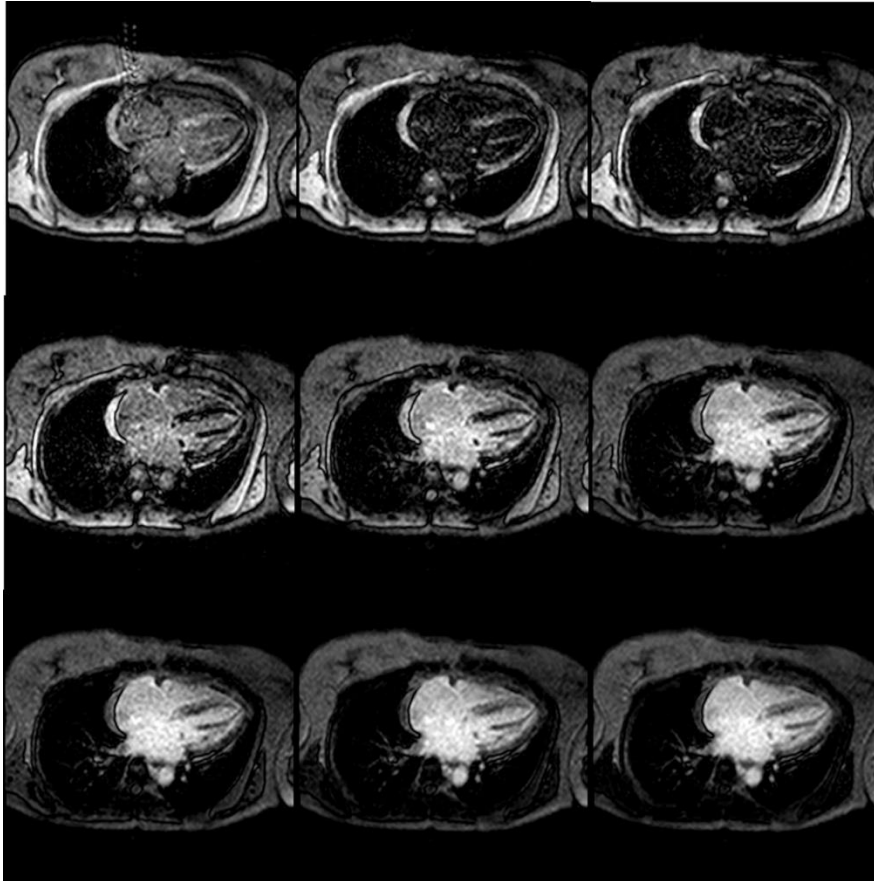
Actualmente ya existe una validación tanto clínica como histológica de la estimación del VEC mediante secuencias post-contraste de equilibrio¹⁴⁹. Del mismo modo, la validez clínica y correlación anatomopatológica de otros protocolos de T1 *mapping* está siendo activamente evaluada¹³⁹. Además, se está encontrando asociación de los parámetros de T1 con marcadores clínicos y pronósticos de diferentes patologías. Datos recientes han relacionado tiempos de T1 post-contraste más cortos con la presencia de disfunción sistólica y diastólica, marcadores de resistencia a la insulina y una

capacidad de esfuerzo disminuida en pacientes diabéticos, fiel reflejo de su valor como índice de aumento del espacio extracelular y presencia de fibrosis difusa^{151, 158}. Por otro lado, en la evaluación post-infarto un incremento del VEC del miocardio ha presentado una asociación independiente con la mortalidad a corto plazo, incluso tras ajustar su impacto por la edad, la fracción de eyección de VI y el tamaño del infarto¹⁵⁹.

Todas estas técnicas resultan de especial interés en la AC, dado que el proceso fisiopatológico esta desencadenado por el depósito intersticial de fibrillas de amiloide en el miocardio. El T1 nativo se ha mostrado útil en el diagnóstico de la infiltración miocárdica por amiloide. Esto resulta una aproximación atractiva en esta patología, dada que la alta incidencia de insuficiencia renal significativa puede constituir una contraindicación relativa para el uso de contrastes de gadolinio¹⁶⁰⁻¹⁶². Por otro lado, el rendimiento diagnóstico de las técnicas post-contraste ya fue puesto de manifiesto desde estudios iniciales¹²⁸. La importante expansión del espacio extracelular hace que los valores de VEC sean los mayores de cualquier patología excluyendo el área de infarto del síndrome coronario agudo¹⁵⁷. Por este motivo, diferentes protocolos han demostrado de forma consistente su papel en el diagnóstico de la AC¹⁶³⁻¹⁶⁵. Además, existen ya datos iniciales sobre la relevancia pronóstica de los parámetros de T1 en esta patología^{133, 166}.

Figura 5. Secuencia de *Look-Locker* en amiloidosis cardiaca.

Se muestran diferentes imágenes de una secuencia de *Look-Locker* con valores de tiempo de inversión crecientes (de izquierda a derecha y de arriba abajo) en un paciente con amiloidosis cardiaca. Nótese en la fila superior como el miocardio se suprime con un tiempo similar a la sangre y en las filas inferiores presenta hiperrealce difuso de predominio subendocárdico, ambos hallazgos compatibles con infiltración miocárdica por amiloide.



5. MOTIVACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE ESTA TESIS

Como se ha mencionado previamente los hallazgos clásicos de ECG y ETT aunque específicos para la detección de AC, carecen de sensibilidad suficiente para descartarla, especialmente en estadios precoces. Además hay datos que sugieren que la presencia de morfologías no característicamente asociadas a la AC, como la hipertrofia excéntrica o el engrosamiento septal asimétrico, no descarta la posibilidad de la infiltración miocárdica por amiloide.

Por ello, la caracterización tisular mediante CRM puede ser una aproximación atractiva para el diagnóstico temprano de la enfermedad. La presencia de un patrón típico de RTG es altamente específica, pero una cuantificación no-invasiva de la carga de amiloide en miocardio es deseable para determinar el estadio de la enfermedad, y así poder estimar el pronóstico y evaluar la respuesta al tratamiento. En este sentido, las técnicas avanzadas de T1 *mapping* ya han demostrado su utilidad en el diagnóstico de la AC¹⁶³⁻¹⁶⁵. Sin embargo, resultan técnicamente complejas además de haberse utilizado preferentemente como herramientas de investigación, por lo cual no han conseguido aún extender su utilización clínica. Existen menos datos^{128, 167} de la utilidad de secuencias inespecíficas de scout de tiempo de inversión para la estimación de la infiltración amiloide del miocardio en la práctica clínica.

Así pues, el objetivo de la presente tesis es evaluar la utilidad clínica de los parámetros de T1 *mapping* derivados de una secuencia estándar de *Look-Locker* para el diagnóstico de AC en una población no seleccionada remitida para CRM con la sospecha clínica de infiltración miocárdica por amiloide. Además, se pretende estudiar la correlación de estas variables con la carga de enfermedad y el pronóstico. Finalmente, en

un subgrupo de pacientes, se realizará la validación histológica de la cuantificación no invasiva del depósito amiloide con estos parámetros.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

1. Los parámetros de T1 *mapping* derivados de secuencias estándar de *Look-Locker* de Cardiorresonancia Magnética permiten identificar pacientes con amiloidosis cardíaca.
2. Los parámetros de T1 *mapping* se correlacionan con marcadores de progresión de la amiloidosis cardíaca y, por tanto, con el pronóstico de esta enfermedad.
3. Se puede realizar una cuantificación no invasiva del depósito miocárdico de amiloide mediante los valores de T1 *mapping*.

OBJETIVOS

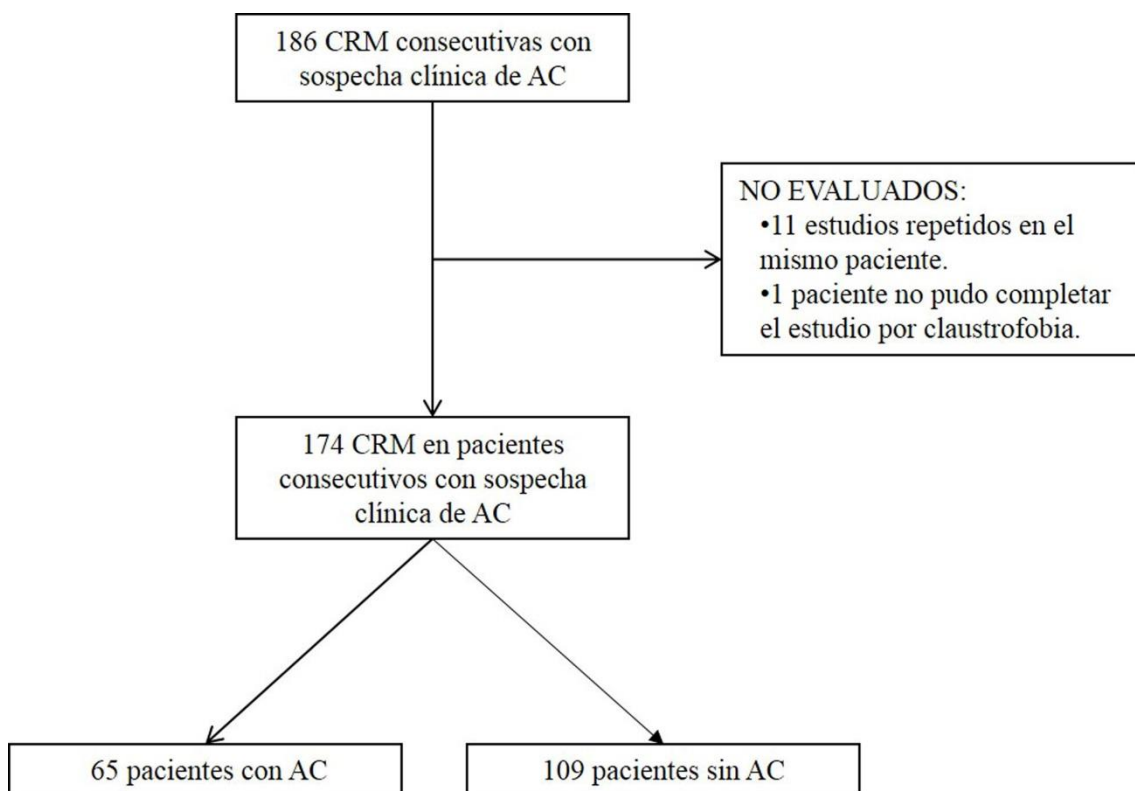
1. Evaluar la capacidad diagnóstica de los parámetros derivados del T1 *mapping* a partir de una secuencia estándar de *Look-Locker* para identificar la presencia de infiltración miocárdica por amiloide en pacientes referidos a Cardiorresonancia Magnética por sospecha clínica de amiloidosis cardíaca.
2. Estudiar la asociación de los valores de T1 *mapping* con diferentes parámetros clínicos, electrocardiográficos y morfológicos de progresión de la amiloidosis cardíaca.
3. Evaluar el impacto de los valores miocárdicos de T1 sobre la aparición de eventos clínicos durante el seguimiento en pacientes con diagnóstico de amiloidosis cardíaca.
4. Estudiar la correlación de los valores de T1 *mapping* con la cuantificación de depósito amiloide determinada a partir del análisis histopatológico de las muestras de biopsia cardíaca.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Para la realización del presente estudio se revisó de forma retrospectiva la base de datos de CRM del *Cardiac CT/MRI Program* del *Mount Sinai Hospital* (Nueva York, EEUU) utilizando como criterio de búsqueda la indicación de la prueba. Desde noviembre de 2007 hasta octubre de 2013 se realizaron 186 CRM consecutivas en nuestra institución con la sospecha clínica de AC. De estas pruebas seleccionadas, se excluyeron los estudios repetidos en el mismo paciente (n = 11) y aquellos que no pudieron completarse (n = 1), resultando en una población final de 174 pacientes con sospecha clínica de AC que se sometieron a una CRM.

Figura 6. Diagrama de flujo de selección de pacientes.



CRM: Cardiorresonancia magnética; AC: amiloidosis cardiaca.

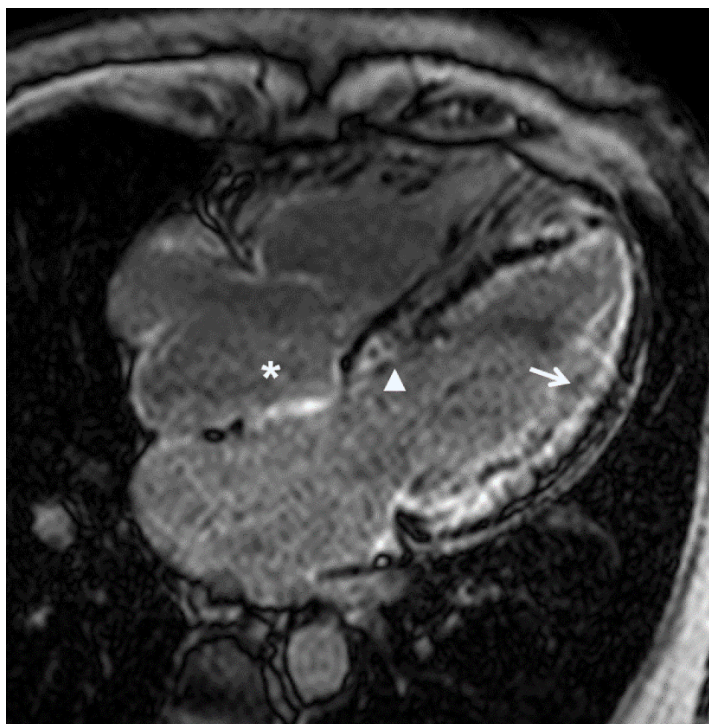
El diagnóstico final de AC se estableció por la detección de una BEM positiva para infiltración amiloide o, en ausencia de muestra anatomopatológica cardíaca, por la presencia de un patrón de RTG típico con hiperrealce difuso predominantemente subendocárdico y una cinética anormal del contraste¹²⁸.

Finalmente, se llegó a un diagnóstico definitivo de AC en 65 pacientes.

El estudio fue aprobado por el *Institutional Review Board* del *Mount Sinai Hospital*.

Figura 7. Patrón típico de Realce Tardío de Gadolinio en amiloidosis cardíaca.

Proyección de 4 cámaras en la que se evidencia hiperrealce subendocárdico difuso (flecha), con un característico patrón en “cebra” en el septo interventricular (cabeza de flecha). También se puede observar la presencia de hiperrealce en las paredes de las aurículas (asterisco).



RTG: realce tardío de gadolinio; AC: amiloidosis cardíaca.

2. RECOGIDA DE DATOS

Se revisó retrospectivamente la historia clínica para obtener información de los antecedentes médicos, el ECG, los análisis de sangre y el ecocardiograma, así como el cateterismo derecho y la anatomía patológica cuando éstos estaban disponibles. Del mismo modo, se evaluó la aparición de eventos clínicos durante la evolución revisando la historia clínica y de forma complementaria el *U.S Death Records* con el *Social Security Number* para descartar la muerte del paciente. La información recogida se trasladó a una base de datos informática creada específicamente para el presente estudio.

2.1. *Variables analizadas*

2.1.1 Demográficas y epidemiológicas:

- Sexo.
- Fecha de nacimiento.
- Edad.
- Etnia: afroamericana, asiática, hispana, nativa americana o caucásica.
- Peso.
- Superficie corporal.

2.1.2 Situación basal:

- Clase funcional NYHA.
- Presión arterial sistólica y diastólica.
- Frecuencia cardíaca.
- Historia de fibrilación auricular.

- Aclaramiento de creatinina.
- Medicación habitual: betabloqueantes, IECAs / ARA-II, diuréticos, espironolactona.
- Trasplante de médula ósea.
- Quimioterapia.
- Diálisis.

2.1.3 Electrocardiograma:

- Fecha.
- Frecuencia cardíaca.
- Fibrilación o flutter auricular.
- Bloqueo aurículo-ventricular.
- Alteración de la conducción intraventricular.
- Bloqueo completo de rama derecha.
- Bloqueo completo de rama izquierda.
- Bajo voltaje.

2.1.4 Ecocardiograma transtorácico:

- Fecha.
- Espesor de la pared anteroseptal de VI (cm).
- Espesor de la pared inferolateral de VI (cm).
- Función diastólica: normal, alteración de la relajación, patrón pseudonormal o patrón restrictivo.
- Dilatación de aurícula izquierda: ausente, leve, moderada o severa.
- Onda E mitral (cm/seg).

- Onda A mitral (cm/seg).
- Tiempo de deceleración de la onda E (mseg).
- Onda e´septal (cm/seg).
- Relación E/e´septal.
- Fracción de eyección de VI. (%).
- Apariencia típica granular del miocardio.

2.1.5 Cateterismo cardiaco:

- Fecha.
- Presión capilar pulmonar (mm Hg).
- Presión sistólica de arteria pulmonar (mm Hg).
- Presión media de arteria pulmonar (mm Hg).
- Presión diastólica de arteria pulmonar (mm Hg).
- Presión telediastólica de VD (mm Hg).
- Presión de aurícula derecha (mm Hg).
- Gasto cardiaco (L/min).
- Enfermedad coronaria.

2.1.6. Cardiorresonancia magnética:

- Fecha.
- Calidad del estudio: buena, aceptable, pobre.
- Frecuencia cardiaca.
- Ritmo cardiaco: sinusal, fibrilación/flutter auricular, extrasistolia frecuente, bigeminismo ventricular, otro.
- Espesor de la pared anteroseptal de VI (cm).

- Espesor de la pared posterolateral de VI (cm).
- Diámetro telediastólico de VI (cm).
- Espesor parietal máximo de VI (cm).
- Localización del espesor parietal máximo de VI.
- Espesor parietal mínimo de VI (cm).
- Localización del espesor parietal mínimo de VI.
- Volumen telediastólico de VI indexado (mL/m²).
- Volumen telesistólico de VI indexado (mL/m²).
- Fracción de eyección de VI (%).
- Masa de VI (g).
- Volumen telediastólico de VD indexado (mL/m²).
- Volumen telesistólico de VD indexado (mL/m²).
- Fracción de eyección de VD (%).
- Área de aurícula izquierda (cm²).
- Diámetro anteroposterior de aurícula izquierda (cm).
- Tipo de contraste: Magnevist® o Multihance®.
- Dosis de gadolinio (mmol/Kg).
- Patrón de realce tardío: ausente, típico, atípico.
- Realce tardío en aurícula.
- Derrame pericárdico.
- Derrame pleural.
- Tipo de CRM: 1.5 Tesla o 3 Tesla.
- Tiempo de inyección de contraste a adquisición de *Look-Locker* (min).
- Tiempo T1 de sangre (mseg).

- Tiempo T1 de músculo esquelético (mseg).
- Tiempo T1 de miocardio (mseg).
- Tiempo T1 de endocardio (mseg).

2.1.7. Anatomía patológica:

- Biopsia endomiocárdica:
 - Fecha.
 - Depósito amiloide.
 - Pixeles totales de biopsia.
 - Pixeles de biopsia con depósito amiloide.
 - Ratio pixeles con depósito amiloide / total.
- Aspirado de grasa subcutánea:
 - Fecha.
- Depósito amiloide.
 - Biopsia quirúrgica:
 - Fecha.
 - Tipo: riñón, médula ósea, gastrointestinal, grasa, otra, múltiple.
 - Depósito amiloide.

2.1.8 Laboratorio:

- Troponina I (mg/dL).
- BNP (pmol).

2.1.9 Evolución:

- Insuficiencia cardiaca aguda o reagudizada.

- Fecha.
- Muerte.
 - Fecha.
- Fecha de último seguimiento.

2.2 *Definiciones:*

2.2.1 Superficie corporal: Se determinó a partir de la altura y el peso utilizando la fórmula de Mosteller.

$$\sqrt{([Altura(cm) \times Peso(kg)] / 3600)}$$

2.2.2 Clase funcional NYHA¹⁶⁸:

- I: Sin limitación en la actividad física. La actividad física habitual no causa fatiga, palpitaciones o disnea.
- II: Limitación ligera en la actividad física. Confortable en reposo. La actividad física habitual causa fatiga, palpitaciones o disnea.
- III: Marcada limitación en la actividad física. Confortable en reposo. Una actividad física menor a la ordinaria causa fatiga, palpitaciones o disnea.
- IV: Incapacidad de realizar cualquier actividad física sin molestias. Síntomas de IC en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, la clínica se agudiza.

2.2.3 Bajo voltaje en ECG: Suma del voltaje en precordiales (S en V1 + R en V5 o V6) <15 mm⁹³.

2.2.4 Función diastólica: Se evaluó siguiendo las recomendaciones de las actuales guías¹⁰⁰ a partir del patrón de llenado mitral, determinado mediante Doppler pulsado, y de la relación E/e' septal. Se consideró disfunción diastólica avanzada en presencia de patrón pseudonormal o restrictivo.

- Normal: E/A 0.8-1.5, tiempo de deceleración 160-200 mseg y E/e' septal <8.
- Patrón de alteración de la relajación: E/A <0.8 y tiempo de deceleración > 200 mseg.
- Patrón pseudonormal: E/A 0.8-1.5, tiempo de deceleración 160-200 mseg y E/e' septal 9-15.
- Patrón restrictivo: E/A ≥ 2 , tiempo de deceleración <150 mseg y E/e' septal ≥ 15 .

2.2.5 Dilatación de aurícula izquierda: Se clasificó en función del diámetro anteroposterior en eje paraesternal o del área en proyección de 4 cámaras en función de la disponibilidad de los datos¹⁶⁹.

- Ausente: diámetro <4 cm y/o área ≤ 20 cm².
- Leve: diámetro 4-4.5 cm y/o área 20-30 cm².
- Moderada: diámetro 4.5-5 cm y/o área 30-40 cm².
- Severa: diámetro >5 cm y/o área >40 cm².

2.2.6 Apariencia típica granular del miocardio: detección de un característico aspecto de moteado granular del miocardio cuando se evalúa mediante ecocardiografía bidimensional⁹⁹.

2.2.8 Calidad del estudio de CRM:

- Buena: estudio sin artefactos de imagen.
- Aceptable: estudio que presenta artefactos de imagen que no impiden su evaluación correcta.
- Pobre: estudio con artefactos de imagen que limita de forma relevante su interpretación.

2.2.7 Patrón de realce tardío en CRM:

- Ausente: no se objetiva hiperrealce en las secuencias de realce tardío de gadolinio.
- Típico: hiperrealce difuso predominantemente subendocárdico¹²⁸, que puede presentar un característico patrón en “cebra” en el septo interventricular.
- Atípico: hiperrealce con una distribución diferente a la descrita para el patrón típico.

2.2.8 Insuficiencia cardiaca aguda o reagudizada: Aparición de nuevos signos de insuficiencia cardiaca o reagudización de situación clínica previa que requieran hospitalización.

3. PROTOCOLO DE ADQUISICIÓN DE CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA

Los estudios fueron realizados utilizando equipos de 1.5 Tesla (Magnetom Sonata; Siemens Medical Solutions, Erlanger, Germany; u Optima MR450w; General Electric Healthcare, Milwaukee, WI, USA; n=75 [43.1%]) y de 3 Tesla (Ingenuity; Philips

Medical Systems, Best, The Netherlands; n=99 [56.9%]), con antenas de superficie de 32 o 12 canales como receptores. La adquisición de las imágenes se realizó durante apnea espiratoria mediante sincronización con ECG o pulso. La adquisición de imágenes de cine para evaluar la función ventricular se realizó mediante secuencias SSFP (*steady-state free precession*) obteniendo 10-15 cortes contiguos en eje corto cubriendo ambos ventrículos desde la base hasta el ápex. Cuando no se pudo conseguir una adecuada apnea, se emplearon secuencias de cine en tiempo real. También se adquirieron proyecciones en planos estándar de 2, 3 y 4 cámaras. Posteriormente se procedía a la administración de un bolo intravenoso de 0.2 mmol/Kg de contraste de gadolinio (Magnevist®, Bayer Healthcare, o Multihance®, Bracco Imaging) seguido de suero salino. Se realizaron múltiples secuencias de *Look-Locker* (secuencias SSFP potenciadas en T1 de tiempo de inversión) en proyección de 4 cámaras. A partir de estas imágenes se obtenía el tiempo de inversión óptimo para anular el miocardio sano. Una vez transcurridos aproximadamente 10 minutos, se procedía a la realización de una secuencia de inversión-recuperación con eco de gradiente en eje corto, utilizando los mismos cortes que para el cine, para la evaluación de la presencia de RTG. Se obtuvieron también las mismas proyecciones de eje largo descritas previamente. En caso de presentar dificultades en la realización de la apnea o artefactos de movimiento severos, se podía realizar una secuencia de *single-shot* de inversión-recuperación con SSFP en uno de los equipos (Magnetom Sonata; Siemens Medical Solutions, Erlanger, Germany).

4. ANÁLISIS DE IMÁGENES DE CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA

El postprocesado de secuencias de cine se realizó mediante el software especializado de cada proveedor de CRM (Argus, Siemens Medical Solutions; Extended

MR WorkSpace; Philips Healthcare; and Mass 6; General Electric Healthcare) de forma ciega para el diagnóstico final de AC. Los volúmenes telediastólico y telesistólico y las fracciones de eyección de ambos ventrículos así como la masa de ventrículo izquierdo (VI) se obtuvieron mediante trazado manual de los bordes endocárdicos de ambos ventrículos y epicárdico de VI. El septo interventricular fue considerado parte de la masa del VI, mientras que los músculos papilares y las trabéculas fueron incluidos como parte de la cavidad. Los volúmenes de VI y ventrículo derecho (VD) y la masa de VI fueron indexados por la superficie corporal. A partir de las imágenes estándar de cine se obtuvieron los espesores parietales anteroseptal e inferolateral de VI y las dimensiones de la aurícula izquierda siguiendo las recomendaciones de cuantificación de cámaras cardiacas en ecocardiografía¹⁶⁹ en ausencia de guías para CRM para este fin. La presencia de hipertrofia de VI (HVI) se definió como un aumento de la masa de VI en relación con los valores de referencia para cada sexo¹⁷⁰. Se evaluaron también otras características morfológicas, como la presencia de derrame pericárdico o pleural.

La evaluación del RTG se realizó de forma semicuantitativa a partir de una evaluación visual. Si se evidenció la presencia de hiperrealce, un patrón difuso predominantemente subendocárdico fue considerado típico para AC. El resto de distribuciones de RTG fueron etiquetadas como atípicas para la presencia de infiltración amiloide del miocardio.

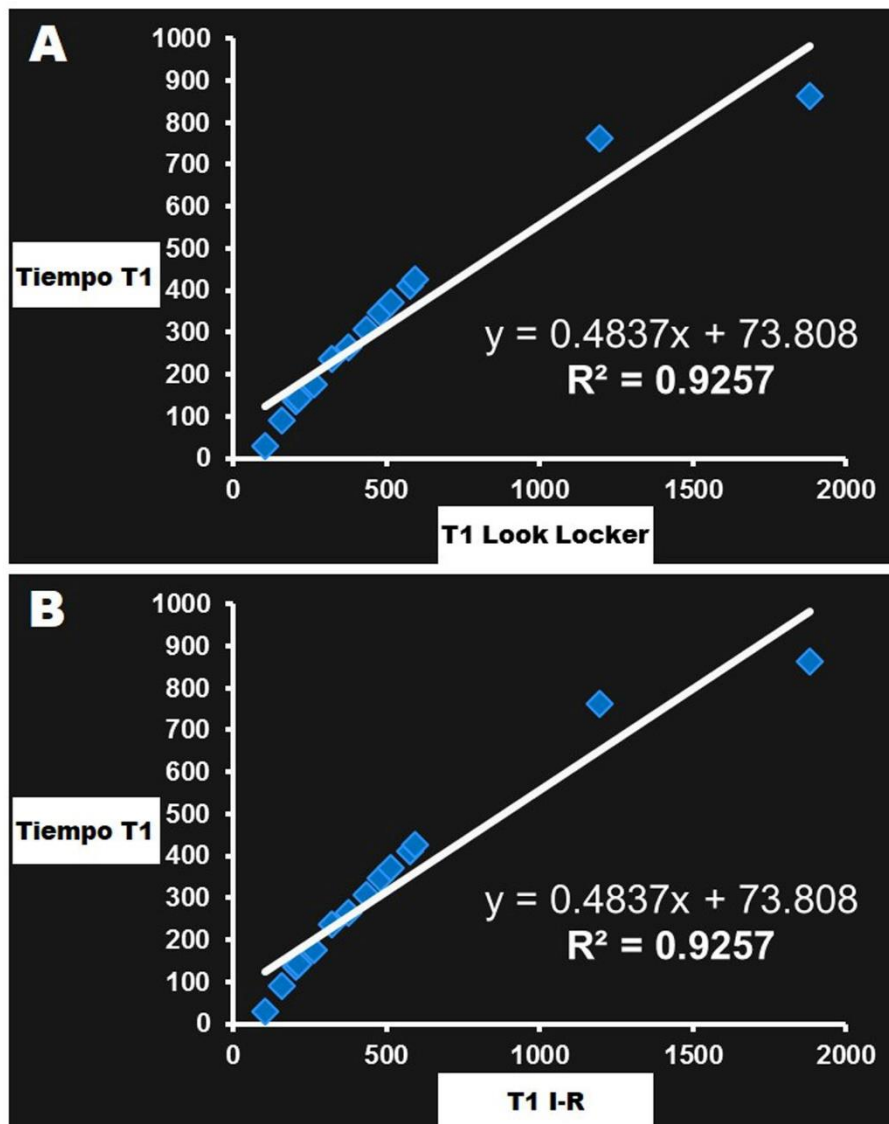
5. ANÁLISIS DE T1 MAPPING EN SECUENCIAS DE LOOK-LOCKER

De las múltiples secuencias de *Look-Locker* realizadas en proyección de 4 cámaras para cada paciente, se seleccionaron para el análisis aquellas con la mejor calidad de imagen que se hubieran adquirido alrededor de 10 minutos tras la administración de

contraste. El análisis de las secuencias se realizó utilizando un software dedicado y desarrollado específicamente, que había sido previamente validado¹⁷¹.

Figura 8. Validación in vitro de la determinación de T1 con las secuencias de Look Locker e Inversión-Recuperación.

Correlación in vitro de los valores de T1 real (definido por los micromoles de gadolinio añadidos en cada tubo de ensayo) y los derivados de las secuencias de *Look-Locker* (Panel A) e inversión-recuperación (Panel B). Observe que los coeficientes de determinación obtenidos son cercanos a 1.

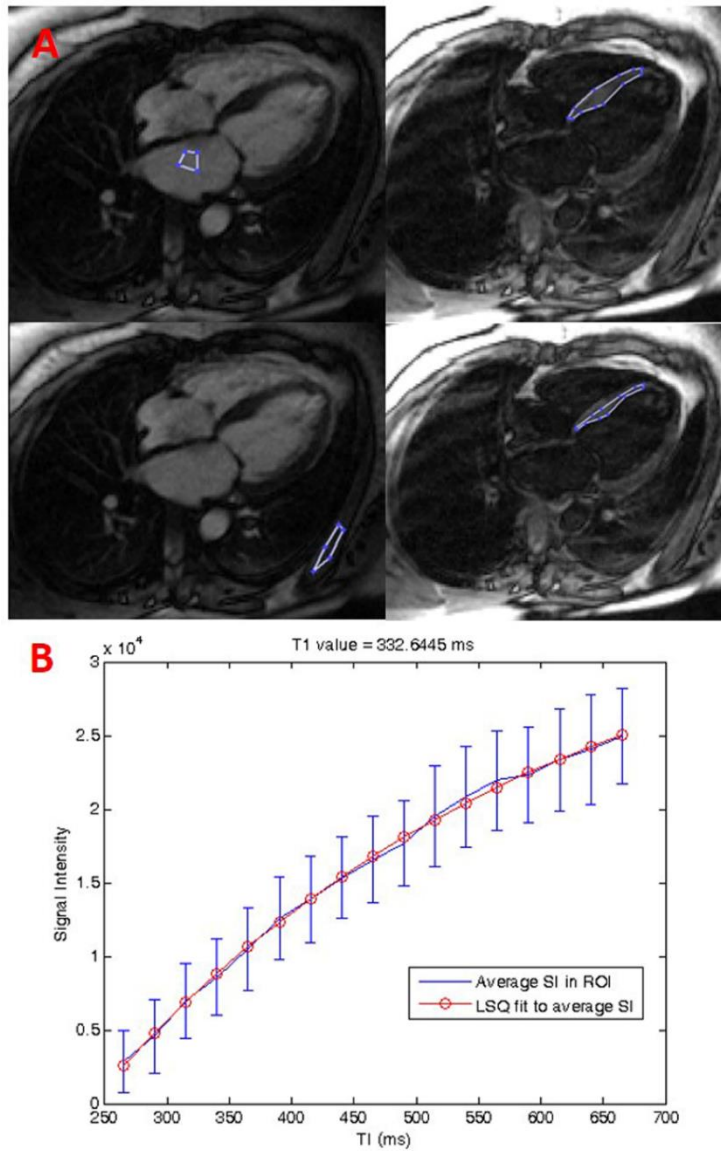


I-R: inversión-recuperación

Se trazaron manualmente regiones de interés (*regions of interest, ROI*) en el septo interventricular para el miocardio o endocardio (mitad interna del septo), en la cavidad de la aurícula izquierda para la sangre, y en el músculo dorsal mayor para el músculo esquelético (Figura 3A). Los valores de T1 para cada ROI se obtuvieron a partir del ajuste de la curva de intensidad de señal para cada tiempo de inversión (Figura 3B). Se obtuvieron índices de los valores de T1 de miocardio y endocardio normalizados con los tiempos de T1 de la sangre y el músculo esquelético. De esta forma se buscaba evitar el potencial sesgo por diferencias entre los pacientes en factores que afectan al tiempo de T1, como el retraso en la adquisición de la secuencia tras el contraste, el volumen de distribución, el filtrado glomerular o la frecuencia cardiaca.

Figura 9. Análisis de T1 mapping de la secuencia de Look-Locker.

Panel A. Se trazaron ROIs manualmente en la aurícula izquierda, el septo interventricular, el dorsal mayor y la mitad interna del septo interventricular (de izquierda a derecha y de arriba a abajo) para analizar el T1 de la sangre, el miocardio, el músculo esquelético y el endocardio respectivamente. Panel B. La intensidad de señal es calculada para los diferentes tiempos de inversión, y el T1 del ROI obtenido mediante ajuste de la curva.



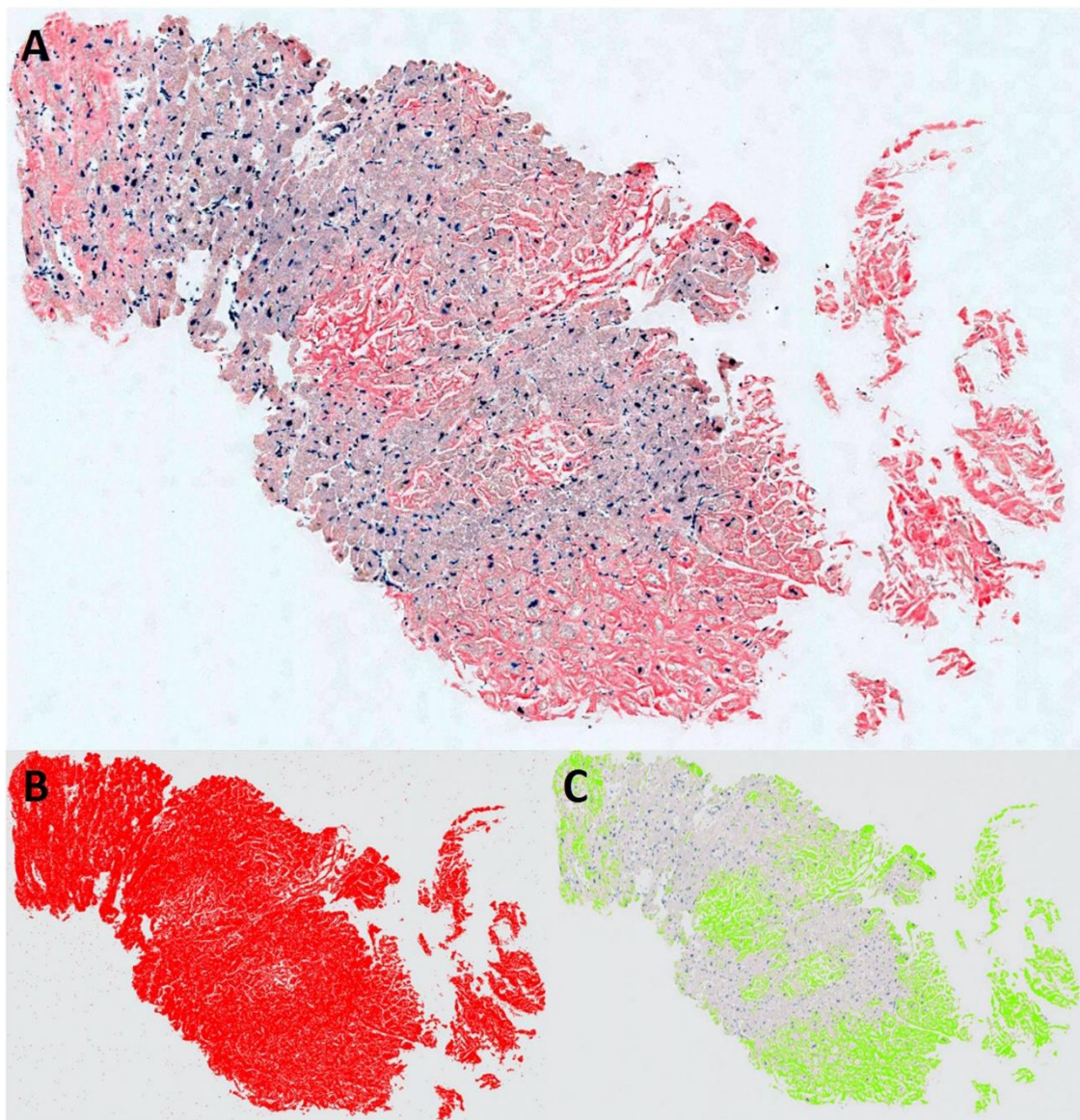
ROI: region de interés; TI: tiempo de inversión.

6. CUANTIFICACIÓN DE DEPÓSITO AMILOIDE EN MUESTRAS DE BIOPSIAS CARDIACAS

Cuando las biopsias cardiacas estaban disponibles, se obtuvieron nuevos cortes de los especímenes previamente fijados y procesados. Las muestras fueron preparadas con tinción Rojo Congo y se tomaron micrografías con zoom de 20x usando un microscopio óptico. Las imágenes se analizaron con el software dedicado Image Pro Plus® v 6.0 (Media Cybernetics Inc, Rockville, MD, USA). Con la intención de estimar la carga miocárdica de amiloide se seleccionaba manualmente e identificaba con un color tanto los pixeles totales como los correspondientes a la infiltración amiloide. De esta forma el software calculó el ratio de pixeles con depósito de material proteináceo sobre el tamaño total de la muestra, valor que se utilizó como un estimador de carga histológica de amiloide en la muestra.

Figura 10. Análisis histológico de las biopsias cardiacas.

Panel A. Micrografía de una biopsia cardiaca mostrando la típica apariencia rojo-anaranjado del depósito intersticial de amiloide con la tinción de Rojo Congo. Paneles B y C. Empleando el software de análisis de imagen se cuantificó tanto el número total de píxeles (B) como el número de píxeles con infiltración de amiloide seleccionándolos manualmente y adjudicándoles un color (rojo para el volumen total de la muestra y verde para el depósito amiloide). De esta forma, se pudo obtener un ratio de infiltración amiloide de la muestra como estimador de la carga de amiloidosis cardiaca.



7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana [rango intercuartílico] dependiendo de su distribución, y las variables categóricas fueron descritas con su número total y porcentaje correspondiente. Cuando se compararon pacientes con y sin AC, los tests de χ^2 y Fisher fueron utilizados según estuvieran indicados para variables categóricas. Las diferencias en variables continuas con distribución normal y asimétrica fueron determinadas mediante los tests t de Student y U de Mann-Whitney respectivamente.

Tras estudiar las diferencias en los parámetros clínicos, morfológicos y técnicos entre los equipos de 1.5 y 3 Tesla, se realizó un análisis de subgrupos para evaluar los valores de T1 *mapping* para cada tipo de CRM.

La exactitud diagnóstica de los parámetros de T1 fue establecida determinando el área bajo la curva (*area under the curve, AUC*) de las curvas *ROC* (*receiver operative curve*) y seleccionando el punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad. Finalmente, los coeficientes r de Pearson y rho (r) de Spearman fueron utilizados, según fuera indicado, para evaluar las correlaciones de los valores de T1 con marcadores morfológicos y funcionales de severidad de la afectación cardiaca, así como con la cuantificación histológica del depósito miocárdico de amiloide. Del mismo modo, se evaluó la asociación de los valores de T1 con la aparición de eventos clínicos durante el seguimiento.

Los resultados fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor bidireccional de p fuera <0.05 . El análisis estadístico se realizó con el software SPSS para Windows (versión 18.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois)

RESULTADOS

1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

1.1 Población de estudio

Entre los 174 pacientes remitidos a CRM con el sospecha clínica de AC la edad media fue 64 ± 13 años, y 121 (69.5%) fueron hombres. La indicación más frecuente para la CRM fue el aumento del espesor parietal de VI en el ecocardiograma (101, 58%), seguido por la insuficiencia cardiaca (57, 32.8%), la disfunción diastólica avanzada de VI (55, 31.6%), la amiloidosis extracardiaca (50, 28.7%), y el bajo voltaje en el ECG (49, 28.2%).

Dentro de las variables clínicas más relevantes destaca la presencia de antecedente de fibrilación o flutter auricular en 46 pacientes (26%). La función renal fue normal en la mayoría de los pacientes estudiados (TFG 60 [47.9-79.8]). Además, fue frecuente la presencia de cifras elevadas de BNP (354 [145-965]) en la analítica y de valores altos de PCP (17.1 ± 5.7) entre aquellos que se sometieron a cateterismo derecho (44, 25.3%). En el ecocardiograma transtorácico respecto al VI los valores medidos fueron de 83.4 mL/m^2 para el volumen telediastólico indexado, de 82.5 g/m^2 para la masa indexada y de 53.7% para la fracción de eyección, mientras que la media de fracción de eyección de VD fue de 53%. Se realizó biopsia cardiaca en 35 pacientes de la serie (20%). Durante la evolución 39 pacientes (22%) requirieron hospitalización por IC y 17 pacientes fallecieron (10%).

Un total de 65 pacientes (37.4%) cumplieron criterios diagnósticos de AC: en 28 la BEM fue positiva y en 37 había un patrón típico de RTG, con demostración de amiloidosis extracardiaca en 20 de ellos. Globalmente, en 48 pacientes con diagnóstico definitivo hubo demostración histológica de depósito amiloide en algún tejido. Entre ellos la TTR (17, 35.4%) fue la forma más frecuente y la forma AL se observó en 15 pacientes

(31.3%), mientras que en 15 casos (31.3%) no se alcanzó a conocer el tipo de amiloidosis y 1 paciente (2%) presentó una forma senil.

1.2 Características demográficas en función del diagnóstico.

En relación con las características basales, los pacientes con AC presentaron mayor edad (69 vs 61 años; $p < 0.001$) sin evidenciarse diferencias en la distribución por sexo. En el momento de la realización de la CRM, la presencia de una peor clase funcional, definida con un NYHA \geq II, fue más frecuente en este grupo (73.8% vs 39.4%; $p < 0.001$). Entre los hallazgos electrocardiográficos fue más común la presencia de bajo voltaje (57.9% vs 20.3%; $p < 0.001$) en los paciente con AC mientras que la prevalencia de bloqueo aurículo-ventricular y de arritmias auriculares fue similar entre los grupos. En el ecocardiograma transtorácico, aparte de la mayor frecuencia de engrosamiento parietal (74% vs 25.7%; $p < 0.001$), se detectaron más comúnmente signos de aumento de las presiones de llenado de VI, como la disfunción diastólica avanzada (91.1% vs 67.6%; $p = 0.001$) y un mayor ratio E/e' septal (16.7 vs 10; $p < 0.001$). Consistentemente, los valores de BNP (674 vs 241 pg/mL; $p = 0.002$) en la analítica fueron mayores en este grupo. No se encontraron diferencias en los valores de tasa de filtrado glomerular.

Tabla 3. Características basales

	Amiloidosis cardíaca (n = 65)	No amiloidosis cardíaca (n = 109)	p
Edad (años)	69 ± 12	61 ± 12	<0.001
Hombres	49 / 65 (75.4%)	72 / 109 (66.1%)	0.196
NYHA ≥II	31 / 42 (73.8%)	26 / 66 (39.4%)	<0.001
ECG			
-Historia de fib/flutter auricular	23 / 60 (38.3%)	23 / 95 (24.2%)	0.061
-Bloqueo AV de primer grado	8 / 57 (14%)	7 / 79 (8.9%)	0.069
-Bajo voltaje	33 / 57 (57.9%)	16 / 79 (20.3%)	<0.001
ETT			
-Engrosamiento parietal VI	37 / 50 (74%)	18 / 70 (25.7%)	<0.001
-Disfunción diastólica avanzada	51 / 56 (91.1%)	50 / 74 (67.6%)	0.001
-E/e' septal	16.7 [12.8-25]	10 [7.9-15.7]	<0.001
TFG (mL/min/ 1.73m²)	59 [46.4-72]	60 [49-85.2]	0.236
BNP (pg/mL)	674 [203-1298]	241 [70.5-513.5]	0.002
Troponina I (ng/mL)	0.1 [0.0-0.3]	0.0 [0.0-0.1]	<0.001
PCP (mm Hg)	17.7 ± 5	15.8 ± 7	0.298

NYHA: New York Heart Association; ECG: electrocardiograma; fib: fibrilación; AV: aurículo-ventricular;

ETT: ecocardiograma transtorácico; VI: ventrículo izquierdo; TFG: tasa de filtrado glomerular; BNP:

péptido natriurético; PCP: presión capilar pulmonar.

1.3 *Evaluación morfológica con Cardiorresonancia Magnética en relación con la amiloidosis cardiaca.*

Cuando se evaluaron los aspectos morfológicos mediante CRM el grupo con diagnóstico positivo mostró las características típicas de la AC. Tanto el grosor parietal máximo de VI (1.63 vs 1.13 cm; $p < 0.001$) como la masa indexada (104.3 vs 69.9 g/m²; $p < 0.001$) fueron mayores en AC sin presentarse diferencias en los volúmenes, lo que conllevó un mayor ratio masa/volumen de VI (1.28 vs 0.86 g/mL; $p < 0.001$). Además, la fracción de eyección de VI fue ligeramente menor (50.3% vs 55.7%; $p = 0.006$) entre los pacientes con depósito amiloide en el miocardio.

En lo que respecta al VD, el volumen telesistólico indexado (37 vs 32.7 mL/m²; $p = 0.026$) fue significativamente mayor en los pacientes con AC, los cuales, por tanto, presentaron una fracción de eyección menor (51.3% vs 55.4%; $p = 0.018$).

Finalmente, en el grupo de pacientes con AC se detectaron signos morfológicos relacionados con la presencia de insuficiencia cardiaca, como un mayor volumen de aurícula izquierda indexado (61.8 vs 49.9 mL/m²; $p = 0.01$) y una prevalencia superior de derrame pleural (55.4% vs 18.3%; $p < 0.001$) y pericárdico (43.1% vs 18.3%; $p < 0.001$).

Tabla 4. Hallazgos morfológicos de CRM.

	Amiloidosis cardíaca (n = 65)	No amiloidosis cardíaca (n = 109)	p
<i>VTDVI index (mL/m²)</i>	84.6±27.1	82.7±21.1	0.612
<i>VTSVI index (mL/m²)</i>	38.5 [30.4-49.1]	34.3 [24.7-44.7]	0.072
<i>FEVI (%)</i>	50.3±11.9	55.7±12.3	0.006
<i>Masa index VI (g/m²)</i>	104.3±32.3	69.9±24.8	<0.001
<i>Masa VI/VTDVI (g/mL)</i>	1.28±0.37	0.86±0.26	<0.001
<i>GPVI máximo (cm)</i>	1.63±0.39	1.13±0.32	<0.001
<i>Volumen index AI (mL/m²)</i>	61.8 [47.3-83.8]	49.9 [36.4-66.6]	0.010
<i>VTDVD index (mL/m²)</i>	82±23.3	78.6±23.9	0.378
<i>VTSVD index (mL/m²)</i>	37 [29.6-51.3]	32.7 [24.9-40.9]	0.026
<i>FEVD (%)</i>	51.3±10.6	55.4±10.5	0.018
<i>Derrame pericárdico</i>	28 / 65 (43.1%)	20 / 109 (18.3%)	<0.001
<i>Derrame pleural</i>	36 / 65 (55.4%)	20 / 109 (18.3%)	<0.001

index: indexado; VTDVI; volumen telediastólico de ventrículo izquierdo; VTSVI; volumen telesistólico de ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo; GPVI: grosor parietal de ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda; VTDVD; volumen telediastólico de ventrículo derecho; VTSVD; volumen telesistólico de ventrículo derecho; FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho.

1.4 Características en relación con la intensidad de campo electromagnético de la Cardiorresonancia Magnética.

A pesar de que la utilización de ambos tipos de CRM (1.5 y 3 Tesla) presentó una distribución similar, se decidió realizar un análisis entre estos grupos para evaluar diferencias en función de la intensidad del campo electromagnético tanto epidemiológicas como de variables relacionadas con el estudio. Se realizaron 75 estudios (43%) con equipos de 1.5 Tesla, mientras que 99 casos (57%) se evaluó mediante la CRM de 3 Tesla.

La edad media de los pacientes en los cuales se realizó el estudio en el equipo de 1.5 Tesla fue discretamente menor (62 ± 14 vs 66 ± 12 años; $p = 0.038$). Sin embargo, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del sexo ni en la clase funcional previa de los pacientes. Los principales datos electrocardiográficos presentaron similar distribución en ambos grupos, sin diferencias en la presencia de historia previa de fibrilación o flutter auricular. La tasa de filtrado glomerular fue similar entre los grupos. Del mismo modo, no hubo diferencias en los datos ecocardiográficos, la determinación de BNP en sangre o la medición de PCP mediante cateterismo cardiaco. Aunque las cifras de Troponina I fueron estadísticamente mayores en los estudios realizados en la CRM de 1.5 Tesla, las diferencias no fueron clínicamente relevantes ($0.1 [0.0-0.3]$ vs $0.0 [0.0-0.1]$; $p = 0.033$).

Tabla 5. Características basales en relación con el campo electromagnético de CRM.

	1.5 Tesla (n = 75)	3 Tesla (n = 99)	p
Edad (años)	62 ± 14	66 ± 12	0.038
Hombres	54 / 75 (72%)	67 / 109 (67.7%)	0.539
NYHA ≥II	28 / 50 (56%)	29 / 58 (50%)	0.533
ECCG			
-Historia de fib/flutter auricular	20 / 70 (28.6%)	26 / 85 (30.6%)	0.784
-Bloqueo AV de primer grado	7 / 63 (11.1%)	8 / 73 (11%)	0.977
-Bajo voltaje	23 / 63 (36.5 %)	26 / 73 (35.6%)	0.914
ETT			
-Engrosamiento parietal VI	51 / 63 (81%)	50 / 67 (74.6%)	0.387
-Disfunción diastólica avanzada	29 / 60 (48.3%)	26 / 60 (43.3%)	0.583
-E/e' septal	14 [9.8-20]	12.5 [8.3-23]	0.537
TFG (mL/min/ 1.73m²)	59.9 [42.6-80.7]	60 [49-79.8]	0.602
BNP (pg/mL)	523 [137-1005]	331.5 [149.8-873.3]	0.423
Troponina I (ng/mL)	0.1 [0.0-0.3]	0.0 [0.0-0.1]	0.033
PCP (mm Hg)	17.9 ± 6.3	15.8 ± 4.7	0.237

NYHA: New York Heart Association; ECCG: electrocardiograma; fib: fibrilación; AV: aurículo-ventricular;

ETT: ecocardiograma transtorácico; VI: ventrículo izquierdo; TFG: tasa de filtrado glomerular; BNP:

péptido natriurético; PCP: presión capilar pulmonar.

En lo que respecta a la distribución de las principales variables morfológicas de CRM los estudios realizados en el equipo de 1.5 Tesla mostraron mayores VTDVI indexados (89.1 ± 25.4 vs 79.6 ± 21.4 ; $p = 0.011$) y VTSVI indexados (40.6 [31.3-54.3] vs 33.3 [23.7-43.2]; $p = 0.002$) con una menor FEVI (50.7 ± 12.8 vs 55.8 ± 11.6 ; $p = 0.008$). Asimismo, la masa indexada de VI fue mayor en el primer grupo (90.2 ± 30.5 vs 77.6 ± 32.7 ; $p = 0.014$). En referencia al VD, la FEVD fue significativamente menor en los estudios realizados con equipos de 1.5 Tesla (51.6 ± 11.5 vs 55.5 ± 9.9 ; $p = 0.021$). Por último, se evidenció una mayor incidencia tanto de derrame pericárdico (40% vs 18.2%; $p = 0.001$) como pleural (48% vs 20.2%; $p < 0.001$) en este grupo. El resto de variables morfológicas relevantes no presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 6. Hallazgos morfológicos en relación con el campo electromagnético de CRM.

	1.5 Tesla (n = 75)	3 Tesla (n = 99)	p
<i>VTDVI index (mL/m²)</i>	89.1±25.4	79.6±21.4	0.011
<i>VTSVI index (mL/m²)</i>	40.6 [31.3-54.3]	33.3 [23.7-43.2]	0.002
<i>FEVI (%)</i>	50.7±12.8	55.8±11.6	0.008
<i>Masa index VI (g/m²)</i>	90.2±30.5	77.6±32.7	0.014
<i>Masa VI/VTDVI (g/mL)</i>	1.04±0.33	0.98±0.39	0.496
<i>GPVI máximo (cm)</i>	1.34±0.41	1.31±0.43	0.643
<i>Volumen index AI (mL/m²)</i>	55.8 [36.5-77.5]	52.1 [41.6-71.6]	0.770
<i>VTDVD index (mL/m²)</i>	84.3±26.7	76.9±21.1	0.05
<i>VTSVD index (mL/m²)</i>	36.2 [27.3-49.7]	32.5 [24.9-42.7]	0.067
<i>FEVD (%)</i>	51.6±11.5	55.5±9.9	0.021
<i>Derrame pericárdico</i>	30 / 75 (40%)	18 / 99 (18.2%)	0.001
<i>Derrame pleural</i>	36 / 75 (48%)	20 / 99 (20.2%)	<0.001

index: indexado; VTDVI; volumen telediastólico de ventrículo izquierdo; VTSVI; volumen telesistólico de ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; VI: ventrículo izquierdo; GPVI: grosor parietal de ventrículo izquierdo; AI: aurícula izquierda; VTDVD; volumen telediastólico de ventrículo derecho; VTSVD; volumen telesistólico de ventrículo derecho; FEVD: fracción de eyección de ventrículo derecho.

Cuando se analizaron los parámetros relacionados con el T1 *mapping* se encontraron diferencias significativas. El diagnóstico de amiloidosis cardiaca fue igual de

frecuente en ambos equipos. Sin embargo, mientras que la FC fue significativamente mayor (76 ± 16.7 vs 69.6 ± 12.4 ; $p = 0.009$) en los estudios realizados en 1.5 Tesla, la cantidad de contraste administrado fue menor (0.16 ± 0.05 vs 0.18 ± 0.02 ; $p = 0.006$). Tanto los tiempos de T1 de miocardio (259.7 ± 91.1 vs 367.6 ± 101.9 ; $p < 0.001$) como de endocardio (260.4 ± 94 vs 374 ± 103.1 ; $p < 0.001$) fueron significativamente más cortos en el primer grupo, pero no se encontraron diferencias cuando estos valores se indexaron por los tiempos de sangre o músculo esquelético.

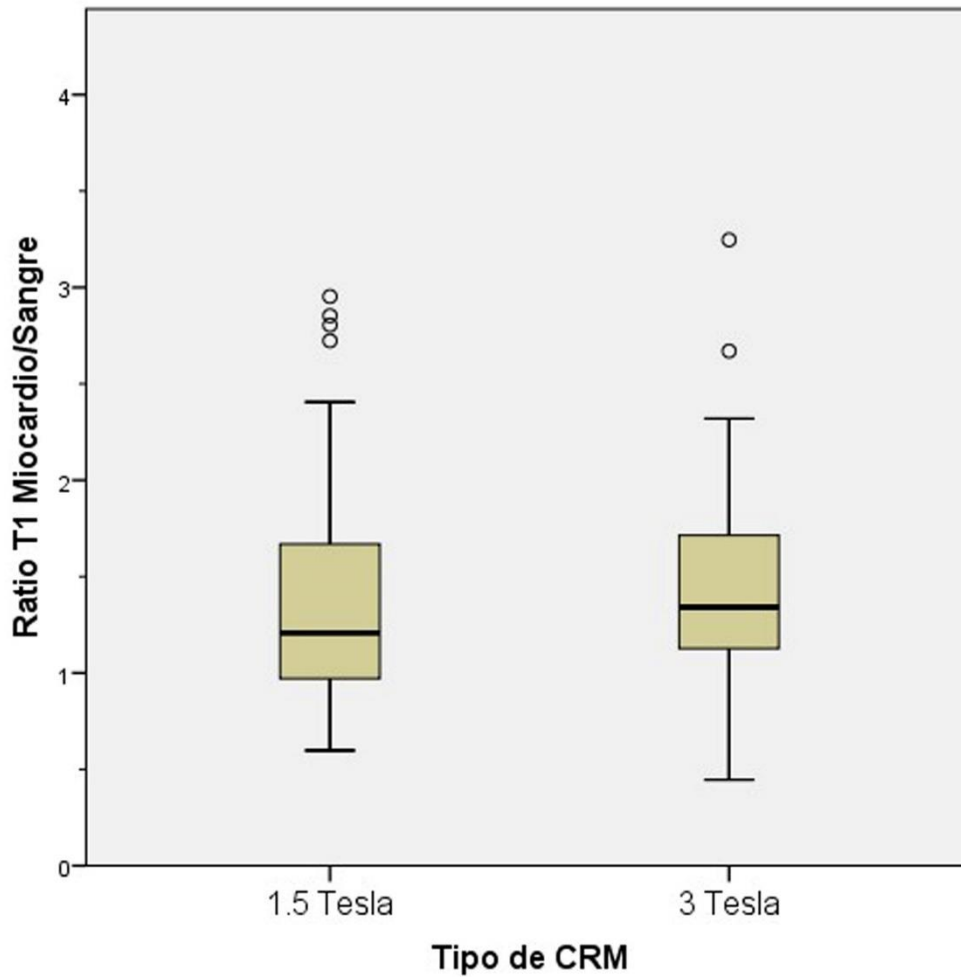
Tabla 7. Parámetros de T1 mapping en relación con el campo electromagnético de CRM.

	1.5 Tesla (n = 75)	3 Tesla (n = 99)	p
<i>Amiloidosis cardiaca</i>	31 / 75 (41.3%)	34 / 99 (34.3%)	0.345
<i>Frecuencia cardiaca (lpm)</i>	76 ± 16.7	69.6 ± 12.4	0.009
<i>Dosis de gadolinio (mmoL/Kg)</i>	0.16 ± 0.05	0.18 ± 0.02	0.006
<i>Tiempo adquisición LL (min)</i>	7.8 [6.1-10.4]	8.1 [6.2-9.8]	0.629
<i>T1 Miocardio (mseg)</i>	259.7 ± 91.1	367.6 ± 101.9	<0.001
<i>T1 Endocardio (mseg)</i>	260.4 ± 94	374 ± 103.1	<0.001
<i>T1 Miocardio/Sangre (mseg)</i>	1.4 ± 0.56	1.43 ± 0.45	0.658
<i>T1 Miocardio/ME (mseg)</i>	0.67 ± 0.21	0.66 ± 0.19	0.606
<i>T1 Endocardio/Sangre (mseg)</i>	1.39 ± 0.56	1.46 ± 0.45	0.415
<i>T1 Endocardio/ME (mseg)</i>	0.68 ± 0.22	0.67 ± 0.2	0.843

LL: Look-Locker; ME: músculo esquelético.

Figura 11. Valores del ratio T1 Miocardio/Sangre en función del campo electromagnético de CRM.

Tras la normalización del tiempo de T1 miocárdico con el T1 de la sangre no se observaron diferencias entre los equipos de 1.5 y 3 Tesla.



CRM: Cardiorresonancia magnética.

2. ANÁLISIS DE REALCE TARDÍO DE GADOLINIO Y T1 *MAPPING*

Para evaluar la distribución de los valores de RTG y T1 *mapping* entre los grupos de diagnóstico se estudiaron inicialmente aquellas variables que condicionan la adquisición de las imágenes o la distribución del contraste. Así pues, en referencia a lo primero tanto el uso del equipo de 1.5 Tesla como la frecuencia cardiaca en el momento del estudio fueron similares entre ambos grupos. Tampoco se encontraron diferencias en la dosis de gadolinio administrada o en el retardo en la adquisición de la secuencia de *Look-Locker* tras la inyección del bolo, parámetros que pueden afectar a la distribución del contraste en el miocardio.

De forma consecuente con los criterios establecidos en el estudio para el diagnóstico definitivo de la amiloidosis cardiaca, el 89.2% de los pacientes con infiltración miocárdica por amiloide presentaron un patrón típico de RTG, mientras que éste solamente fue detectado en 1 paciente con diagnóstico negativo (0.9%).

Los valores de T1 medidos tanto en miocardio como en endocardio fueron más cortos en los pacientes con AC, y los mismos resultados fueron obtenidos al determinar los respectivos ratios con sangre y músculo esquelético.

Tabla 8. Realce tardío de gadolinio y T1 mapping.

	Amiloidosis cardiaca (n = 65)	No amiloidosis cardiaca (n = 109)	p
1.5 Tesla	34 / 65 (52.3%)	65 / 109 (59.6%)	0.345
Frecuencia cardiaca (lpm)	71.4±12.3	72.7±15.8	0.565
Dosis gadolinio (mmoL/Kg)	0.18±0.03	0.17±0.04	0.402
Retardo adquisición LL (min)	7.8 [6.2-9.9]	8.1 [6.2-9.9]	0.990
RTG			<0.001
-Ausente	2 / 65 (3.1%)	62 / 109 (56.9%)	
-Típico	58 / 65 (89.2%)	1 / 109 (0.9%)	
-Atípico	5 / 65 (7.7%)	46 / 109 (42.2%)	
T1 Miocardio (mseg)	277.9±101.8	346±108.7	<0.001
T1 Endocardio (mseg)	278.6±101.8	351.8±112.4	<0.001
T1 Miocardio/Sangre (mseg)	1.1±0.32	1.6±0.49	<0.001
T1 Miocardio/ME (mseg)	0.57±0.16	0.72±0.20	<0.001
T1 Endocardio/Sangre (msec)	1.11±0.36	1.62±0.48	<0.001
T1 Endocardio/ME (mseg)	0.58±0.17	0.73±0.21	<0.001

RTG: realce tardío de gadolinio; LL: Look-Locker; ME: músculo esquelético.

3. EXACTITUD DIAGNÓSTICA DE LOS PARÁMETROS DE T1 PARA DETECTAR AMILOIDOSIS CARDIACA

Se estudió la exactitud diagnóstica del T1 *mapping* para detectar AC mediante la determinación del área bajo la curva (AUC) ROC. Cuando se analizó la población globalmente, tanto los valores de T1 miocárdico (AUC 0.69; $p < 0.001$) como de endocárdico (AUC 0.69; $p < 0.001$) identificaron correctamente a los pacientes con depósito amiloide. Estos resultados mejoraron cuando se indexaron los valores por los tiempos de T1 de sangre y músculo esquelético.

En relación al rendimiento para cada tipo de CRM, en el equipo de 1.5 Tesla los T1 miocárdico y endocárdico no alcanzaron significación estadística para detectar AC mientras que en el de 3 Tesla presentaron una buena precisión diagnóstica. Sin embargo, cuando se analizaron los ratios de T1 con sangre y músculo esquelético las áreas bajo la curva fueron significativamente precisas, con el mejor rendimiento para los ratios de miocardio/sangre (0.86; $p < 0.001$) y endocardio/sangre (0.86; $p < 0.001$) en el equipo de 3 Tesla.

Tabla 9. Rendimiento diagnóstico de los parámetros de T1 para detectar amiloidosis cardiaca.

	Global	1.5 Tesla	3 Tesla
<i>T1 Miocardio</i>	0.69 (0.61-0.77) p <0.001	0.63 (0.5-0.75) p =0.066	0.72 (0.61-0.83) p <0.001
<i>T1 Endocardio</i>	0.69 (0.61-0.77) p <0.001	0.62 (0.49-0.75) p = 0.078	0.73 (0.62-0.84) p <0.001
<i>T1 Miocardio/Sangre</i>	0.83 (0.76-0.90) p <0.001	0.8 (0.69-0.9) p <0.001	0.86 (0.77-0.94) p <0.001
<i>T1 Miocardio/ME</i>	0.71 (0.63-0.79) p <0.001	0.65 (0.53-0.77) p =0.027	0.76 (0.66-0.86) p <0.001
<i>T1 Endocardio/Sangre</i>	0.84 (0.78-0.91) p <0.001	0.81 (0.72-0.91) p <0.001	0.86 (0.77-0.95) p <0.001
<i>T1 Endocardio/ME</i>	0.71 (0.63-0.79) p <0.001	0.65 (0.53-0.77) p =0.027	0.77 (0.68-0.87) p <0.001

Se muestran las AUCs con los correspondientes intervalos de confianza del 95%.

ME: músculo esquelético.

Cuando se evaluó el rendimiento diagnóstico de los parámetros de T1 considerando únicamente el subgrupo de pacientes con biopsia cardiaca (n = 32) los resultados fueron similares.

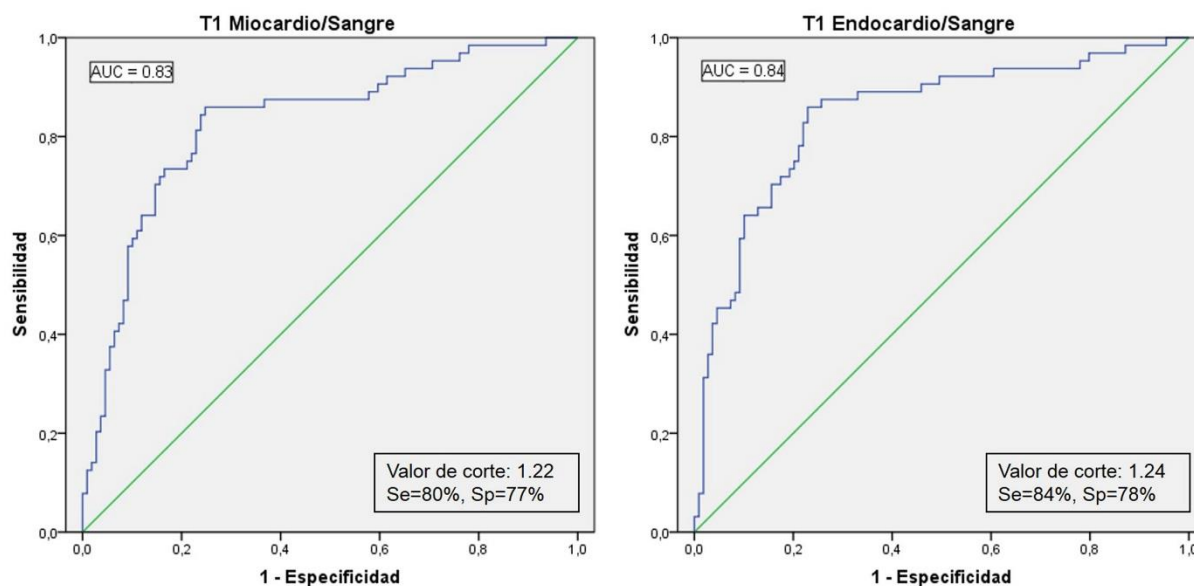
Tabla 10. Rendimiento diagnóstico de los parámetros de T1 para detectar amiloidosis cardiaca en pacientes con biopsia cardiaca.

	AUC	p
<i>T1 Miocardio</i>	0.73 (0.53-0.93)	0.065
<i>T1 Endocardio</i>	0.71 (0.51-0.92)	0.089
<i>T1 Miocardio/Sangre</i>	0.74 (0.55-0.92)	0.059
<i>T1 Miocardio/ME</i>	0.82 (0.63-1)	0.011
<i>T1 Endocardio/Sangre</i>	0.76 (0.6-0.93)	0.038
<i>T1 Endocardio/ME</i>	0.83 (0.67-1)	0.008

ME: músculo esquelético.

A la luz de estos resultados, se seleccionaron a partir de las curvas ROC los valores concretos de ratios de T1 miocardio/sangre y endocardio/sangre con un óptimo rendimiento diagnóstico. Así pues, un punto de corte de 1.22 para el ratio T1 miocardio/sangre mostró una sensibilidad del 80% y una especificidad del 77% para detectar AC. En el caso del ratio T1 endocardio/sangre un valor de 1.24 se asoció con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 78% para detectar infiltración amiloide en miocardio.

Figura 12. Curvas ROC.



AUC: área bajo la curva; Se: sensibilidad; Sp:especificidad.

4. CORRELACIÓN DE LA INFILTRACIÓN AMILOIDE MIOCÁRDICA EVALUADA CON T1 MAPPING CON LA SEVERIDAD DE LA AFECTACIÓN CARDIACA Y EL PRONÓSTICO

Se evaluó la asociación de la cuantificación de la depósito miocárdica de amiloide con parámetros de *T1 mapping* y la severidad de la enfermedad cardiaca estudiando los marcadores de carga de infiltración entre los pacientes con un diagnóstico final positivo (n = 65).

En pacientes con bajo voltaje en el ECG se encontraron valores más reducidos de los ratios de T1 miocardio/sangre (0.98 ± 0.23 vs 1.22 ± 0.4 ; $p = 0.014$) y endocardio/sangre (1 ± 0.28 vs 1.23 ± 0.42 ; $p = 0.029$). Aparte de eso, no se identificaron correlaciones significativas para las principales variables de remodelado de VI o los parámetros relacionados con la función diastólica. Cuando se realizó un análisis específico en función del tipo de CRM, solamente se observaron discretas correlaciones inversas en ciertos

parámetros de T1 para los estudios realizados en el equipo de 3 Tesla. El espesor parietal anterior de VI se asoció con los ratios miocardio/sangre (-0.3; $p = 0.037$) y endocardio/sangre (-0.39; $p = 0.027$), asimismo el espesor parietal máximo de VI se correlacionó significativamente con los ratios miocardio/sangre (-0.34; $p = 0.053$) y endocardio/sangre (-0.39; $p = 0.026$).

Con respecto a la variables pronósticas en AC, durante una mediana de seguimiento de 923 días (RIQ: 448-1375) se produjeron 26 hospitalizaciones por fallo cardiaco (40%) y 14 exitus (22%) entre los pacientes con diagnóstico positivo. Cuando se analizó la asociación con parámetros de T1 *mapping* no se detectaron diferencias en los índices de T1 miocardio/sangre y endocardio/sangre en aquellos pacientes que requirieron ingreso por insuficiencia cardiaca o fallecieron.

5. VALIDACIÓN HISTOLÓGICA DE LA EVALUACIÓN NO INVASIVA DEL DEPÓSITO AMILOIDE MEDIANTE T1 MAPPING

Se había realizado una biopsia cardiaca en 35 pacientes de la muestra global del presente estudio. Sin embargo, no se pudo recuperar la anatomía patológica en 5 de ellos, por lo que se dispuso de 30 especímenes para obtener nuevas micrografías de muestras teñidas con Rojo Congo. Se utilizó el software dedicado mencionado anteriormente para calcular en las imágenes el ratio de pixeles con depósito amiloide respecto al volumen total de la muestra, lo cual se utilizó como estimador de la infiltración miocárdica. Debido al limitado tamaño muestral, se utilizó el coeficiente rho de Spearman para evaluar las asociaciones entre los parámetros de T1 y el depósito histológico de amiloide.

Las correlaciones con la carga de amiloide en las muestras estimada como el ratio de pixeles no alcanzaron significación estadística para los tiempos de T1 miocárdico y

endocárdico. Sin embargo, cuando se analizaron los diferentes ratios de T1 se observaron correlaciones inversas significativas con todos ellos: miocardio/sangre (-0.46; $p = 0.011$), miocardio/músculo esquelético (-0.38; $p = 0.041$), endocardio/sangre (-0.48; $p = 0.009$) y endocardio/músculo esquelético (-0.43; $p = 0.021$).

DISCUSIÓN

1. PRINCIPALES HALLAZGOS DEL ESTUDIO

Varios resultados relevantes pueden ser extraídos del presente estudio. En primer lugar todos los valores de T1 *mapping* post-contraste derivados de secuencias de *Look-Locker* fueron más cortos en pacientes con amiloidosis cardiaca, lo que es consistente con la presencia de una expansión del espacio extracelular en esta enfermedad que conllevaría el retardo del aclaramiento de gadolinio del miocardio. Consecuentemente, los valores de T1 tanto de miocardio como de endocardio presentaron una excelente precisión diagnóstica para la detección de AC cuando fueron corregidos por los tiempos de T1. Además, estos resultados fueron independientes de la intensidad del campo electromagnético de la CRM empleada. Curiosamente, los ratios de T1 se correlacionaron con la determinación de la carga de amiloide validada en BEM. No obstante, la correlación con parámetros clínicos que se relacionan con el grado de afectación cardiaca por el amiloide fue pobre. Además, los valores de T1 no fueron capaces de predecir la aparición de eventos mayores en el seguimiento de esta muestra poblacional.

2. PARÁMETROS DE T1 MAPPING EN AMILOIDOSIS CARDIACA

Cuando se analizaron los valores de T1 post-contraste derivados de la secuencias de *Look-Locker* se encontró que todos ellos eran significativamente más cortos en los pacientes con AC. Esto se explica porque el depósito miocárdico de amiloide conlleva un incremento del VEC, lo que a su vez condiciona un aumento de la acumulación de gadolinio y, por tanto, una reducción del tiempo de T1 post-contraste. Nuestros hallazgos son consistentes con estudios previos que analizaron la cinética de gadolinio entre miocardio y sangre^{128,167} o, más recientemente, con la cuantificación del VEC con nuevos métodos que combinan los tiempos de T1 pre- y post-contraste¹⁶³⁻¹⁶⁵.

Cuando se analizó globalmente el rendimiento diagnóstico de los parámetros de T1 mediante el cálculo del área bajo la curva ROC, todos ellos mostraron una precisión aceptable para detectar AC, siendo superior para los ratios de T1 miocárdico y endocárdico con los tiempos de sangre y músculo esquelético. Estas diferencias en los resultados se hicieron más manifiestas al realizar un análisis estratificado por el tipo de CRM utilizada. En el mismo los valores de T1 de miocardio y endocardio vieron empeorada su precisión diagnóstica, no alcanzando la significación estadística para los estudios realizados en 1.5 Tesla. Esto podría justificarse porque una mayor intensidad del campo electromagnético, como en el caso de los equipos de 3 Tesla, redundaba en un mejor ratio señal-ruido con el consecuente aumento de la precisión de las medidas obtenidas¹³⁷. En cualquier caso, es necesario reseñar que dado que las medidas de T1 post-contraste se realizaron sin considerar el T1 nativo ni alcanzar el estado de equilibrio mediante una perfusión de contraste, están sujetas a múltiples factores que pueden afectar a su valor. Los más importantes son todos aquellos que afectan al volumen de distribución así como la dosis de contraste, el retardo en la adquisición de la secuencia o el aclaramiento renal¹⁷². Con la intención de evitar esta limitación, se calcularon los ratios de tiempo de T1 miocárdico y endocárdico normalizados por sangre y músculo esquelético. Esta estrategia había sido previamente demostrada como una manera simple de normalizar los tiempo de T1 miocárdicos considerando los múltiples factores de confusión mencionados previamente^{147, 148, 153}. De esta manera, se consiguió mejorar de forma significativa la precisión diagnóstica y se evitaron las diferencias derivadas de la intensidad del campo electromagnético de los equipos. A pesar de que los valores indexados por el T1 de músculo esquelético presentaron un rendimiento tan bueno como los ratios de sangre, la dificultad en el trazado de los ROI hizo que se estudiaran con mayor profundidad los segundos.

Por último, se establecieron puntos de corte de los ratios de T1 de miocardio/sangre y endocardio/sangre con una óptima precisión diagnóstica para detectar AC en nuestra muestra. Sin embargo, estos valores no han sido validados en una muestra externa y, por tanto, su aplicabilidad en la práctica clínica se encontraría pendiente de establecer.

3. INFLUENCIA DE LA INTENSIDAD DEL CAMPO ELECTROMAGNÉTICO DE LA CARDIORRESONANICA EN LA DETERMINACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE T1 *MAPPING*

El hecho de que los estudios se realizaran en equipos de 1.5 y 3 Tesla debe ser tenido en cuenta para la valoración de los resultados. De forma consistente con estudios previos^{145, 146} los tiempos de T1 tanto de miocardio como de endocardio fueron mayores en el equipo de 3 Tesla, con respecto al de 1.5 Tesla. Sin embargo, cuando estos valores fueron indexados por el T1 de sangre y músculo esquelético no se encontraron diferencias significativas, probablemente debido a cambios proporcionales para los distintos tejidos en ambos tipos de equipo. Además, se realizó un análisis de la influencia del tipo de CRM en los diferentes parámetros clínicos, descartando la presencia de diferencias significativas. Contrariamente, los parámetros morfológicos difirieron entre ellos. Se encontraron variables asociadas a peor pronóstico (volúmenes y masa de VI mayores con fracción de eyección biventricular menor y más incidencia de derrames pleural y pericárdico) en los pacientes realizados en la CRM de 1.5 Tesla. En nuestro centro este equipo se usa exclusivamente en pacientes hospitalizados, por lo que su peor situación clínica podría justificar estos hallazgos. La misma razón podría explicar la presencia de una frecuencia cardíaca mayor en el primer grupo. Sin embargo, hubo un porcentaje

similar de diagnóstico de AC en ambos grupos. Finalmente, para acabar de valorar el papel del tipo de CRM se realizó un análisis estratificado del rendimiento diagnóstico de los parámetros de T1. Se encontró que todos los ratios de T1 con sangre y músculo esquelético presentaron una excelente capacidad diagnóstica para detectar AC, independientemente de si se adquirieron con equipos de 1.5 o 3 Tesla.

4. RELACIÓN DE PARÁMETROS DE T1 CON MARCADORES MORFOLÓGICOS DE AFECTACIÓN MIOCÁRDICA EN AMILOIDOSIS

Se evaluó la asociación de los parámetros de T1 con diferentes variables ecocardiográficas, analíticas y hemodinámicas utilizadas habitualmente como marcadores subrogados de la carga de amiloide en el miocardio.

Se encontró una asociación significativa de los ratios de T1 de miocardio/sangre y endocardio/sangre con la presencia de bajo voltaje en el ECG. Este parámetro es considerado un marcador asociado a fases evolucionadas de la enfermedad⁹³. Por lo tanto, se podría inferir que valores más cortos de los ratios de T1 se asocian a estadios más avanzados de la infiltración amiloide del miocardio, aunque este extremo no ha podido ser demostrado en el presente estudio.

No obstante, la correlación con el resto de variables analizadas fue pobre. De forma global no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas con los datos analizados derivados del ETT o de la analítica de sangre. Únicamente cuando se realizó un análisis de subgrupos en función del tipo de CMR empleada, se detectó que en los estudios realizados en equipos de 3 Tesla los ratios de T1 de miocardio/sangre y endocardio/sangre presentaron correlaciones inversas significativas tanto con el espesor parietal máximo como con el espesor parietal anterior de VI.

En este sentido, un estudio reciente realizado en pacientes con amiloidosis cardiaca AL con confirmación histológica¹⁶⁶ detectó que tanto el T1 nativo como el T1 post-contraste del miocardio presentaban una correlación estadísticamente significativa, aunque de grado bajo a moderado, con los principales marcadores morfológicos, funcionales y serológicos de carga de AC. Estos resultados mejoraron discretamente cuando se utilizó la determinación del VEC como parámetro de estudio.

Las limitadas correlaciones observadas en la presente serie se podrían explicar por una población menor de pacientes con AC. Además los pacientes de este estudio presentaron algunos signos de enfermedad más avanzada, como una edad mayor, peores valores de función sistólica y diastólica y cifras mayores de péptido natriurético atrial en sangre, en comparación con el estudio mencionado. Este hecho podría dificultar la detección de diferencias en nuestra muestra entre las variables analizadas y los valores de T1. Además, el análisis conjunto de las diferentes formas de amiloidosis, que presentan diferentes fenotipos y curso clínico^{134, 173, 174}, podría haber afectado también a los resultados obtenidos. Por último, es necesario recordar que el efecto deletéreo del depósito amiloide sobre el miocardio no viene determinado únicamente por la ocupación del espacio extracelular sino también por una toxicidad directa local¹³, parámetro que no puede ser determinado mediante CRM¹³⁹.

5. IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DEL T1 MAPPING EN AMILOIDOSIS CARDIACA.

Cuando se analizaron exclusivamente los pacientes con diagnóstico final positivo para AC, los parámetros de T1 post-contraste no mostraron asociación significativa con

la aparición de eventos clínicos mayores, como hospitalización por insuficiencia cardiaca o muerte, durante el seguimiento.

En la literatura los datos sobre el papel pronóstico de los parámetros de T1 en presencia de infiltración miocárdica por amiloide son escasos y heterogéneos. Maceira et al¹³³ describieron que la diferencia de T1 post-contraste entre el subepicardio y el subendocardio constituía un predictor independiente de mortalidad en 29 pacientes con confirmación histológica de AC. En este estudio este parámetro de T1 fue superior a la respuesta a la quimioterapia medida mediante la fracción de cadenas ligeras en suero o la disfunción diastólica en el pronóstico de eventos. Este efecto fue independiente del RTG, que no presentó asociación con la mortalidad en el seguimiento. Un estudio más reciente¹⁶⁶ realizado en 100 pacientes con amiloidosis AL ha estudiado el impacto de los valores de T1 *mapping* pre y post-contraste en la supervivencia. Tanto los valores de T1 nativo como la determinación del VEC, medida en estado de equilibrio o tras bolo de contraste, presentaron una asociación independiente con la mortalidad en el seguimiento. Sin embargo, de la misma manera que en nuestro estudio, los valores de T1 post-contraste aislados no se asociaron con el pronóstico. Por tanto, aún se precisa de más estudios para aclarar el papel de los diferentes parámetros de T1 *mapping* en la predicción de eventos en pacientes con AC.

En cualquier caso, varias razones metodológicas podrían explicar también los resultados del presente estudio. A pesar de que el reclutamiento se realizó en un centro de referencia en imagen cardiovascular avanzada que es parte de un hospital con un importante grupo de estudio de mieloma múltiple, el número total de pacientes con diagnóstico definitivo de AC fue relativamente bajo. Esto es reflejo de la baja incidencia de esta enfermedad^{15, 16}, lo que obligaría a una colaboración de varios centros para conseguir un tamaño muestral suficiente para detectar diferencias significativas en el

seguimiento. Por otra parte, la evaluación se realizó de forma retrospectiva, lo cual puede haber derivado en una duración del seguimiento variable y una infraestimación del número de eventos. Esto podría explicar, al menos en parte, la baja frecuencia de los mismos en esta serie en comparación con estudios previos^{108, 175}. Otra justificación para este hallazgo podría ser el hecho de que se evaluó de forma global la AC sin considerar el subtipo de amiloidosis. Son ampliamente conocidas las diferencias en el pronóstico entre las diferentes formas de amiloidosis^{52, 174}. En esta serie la representación de amiloidosis AL confirmada se limitó a 15 pacientes, lo que puede haber contribuido a la baja tasa de eventos, ya que cuando esta forma tiene afectación cardíaca el pronóstico es infausto a corto plazo²². Se decidió no realizar un análisis de subgrupos para evaluar el impacto de los subtipos de amiloidosis en los pacientes con diagnóstico definitivo dado que tamaños muestrales tan reducidos podrían afectar a la validez de los resultados. En resumen, este estudio podría no tener suficiente potencia estadística para detectar diferencias en el seguimiento dado su tamaño muestral relativamente pequeño y la baja tasa de eventos.

6. CUANTIFICACIÓN DEL DEPÓSITO AMILOIDE MIOCÁRDICO MEDIANTE T1 MAPPING

De forma notable, se encontraron correlaciones significativas entre la expansión del espacio extracelular medida mediante los ratios miocárdico y endocárdico de T1 derivados de secuencias estándar de *Look-Locker* y la carga de amiloide en el miocardio cuantificada directamente de las muestras de BEM.

Varios estudios previos han realizado una validación histológica de parámetros derivados de T1 *mapping* en diferentes patologías. Iles et al¹⁴⁴ evaluaron la determinación

del T1 post-contraste mediante una secuencia de inversión-recuperación en una serie de pacientes en insuficiencia cardiaca. En los 9 pacientes sometidos a BEM, se encontró que el contenido de colágeno de las muestras aumentaba progresivamente según se acortaba el T1. En otro estudio se evaluó un protocolo de determinación del T1 miocárdico en estado de equilibrio en biopsias cardíacas quirúrgicas de pacientes sometidos a cirugía por estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica¹⁴⁹. Se demostró una fuerte correlación negativa entre los valores de T1 y la fibrosis miocárdica cuantificada mediante tinción de rojo picosirio. Similares resultados fueron obtenidos en muestras de pacientes sometidos a recambio valvular aórtico cuando se administró un bolo de contraste en lugar de una infusión continua para calcular el VEC mediante T1 *mapping*¹⁷⁶.

Por tanto, parece existir una evidencia creciente que soportaría el papel de los parámetros de T1 *mapping* como método cuantitativo no invasivo de la expansión del espacio extracelular en diferentes miocardiopatías. Sin embargo, hasta donde sabemos en la actualidad, la validación histológica no se había realizado previamente en AC. Por tanto, ésta constituiría la primera pieza de evidencia que soportaría el T1 *mapping* como método de cuantificación no invasiva del depósito amiloide en el miocardio.

No obstante, en el presente estudio la validación histológica presenta algunas limitaciones. En primer lugar, se realizó una evaluación cuantitativa similar a los estudios previos^{144, 149, 176} con una herramienta anteriormente validada¹⁷⁷ a partir de muestras de BEM. A pesar de que la infiltración por amiloide es característicamente difusa, no se puede descartar completamente que errores de muestreo⁸⁹ o la presencia de patrones de depósito asimétrico¹²⁴ puedan haber influido en los resultados. Por otra parte, aunque en los estudios previos el número de muestras es reducido, un número aún mayor sería deseable. De este modo, la limitación del tamaño muestral impidió la evaluación de los resultados en función del tipo de amiloidosis. Sin embargo, puede que el impacto de esta

variable sea reducido dado que las secuencias de T1 *mapping* realizan una determinación cuantitativa de la expansión del VEC, sin considerar la composición del mismo¹³⁹. Para este fin, la medicina nuclear se ha demostrado superior, con el desarrollo de nuevos radiotrazadores específicos para los subtipos de amiloidosis¹¹⁷.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En primer lugar se deben mencionar las limitaciones inherentes al diseño retrospectivo del estudio. Así pues, a pesar de realizar una búsqueda exhaustiva en la historia clínica no se pudieron recuperar en todos los casos información sobre las variables relacionadas con la situación clínica basal y el tratamiento previo. Esto es consecuencia del alto índice de pacientes referidos exclusivamente para la realización de la CRM de otros centros, principalmente consultas privadas, en los cuales la información disponible es escasa. En cualquier caso, las variables relevantes relacionadas con el ECG y el ETT presentaron un índice de valores perdidos inferior al 15%, estando por debajo de los reportados en ensayos clínicos publicados en revistas de impacto¹⁷⁸. Por otro lado, estos parámetros no participaron del análisis objetivo de la presente tesis. Además, en lo que respecta a la selección de pacientes se incluyeron todos aquellas CRM con la sospecha clínica de amiloidosis, siendo excluidos de la población final únicamente aquellos estudios repetidos en el mismo paciente y uno que no pudo ser completado por claustrofobia

Relacionado también con el diseño del estudio, para el análisis del T1 *mapping* se utilizó una secuencia estándar SSFP de inversión-recuperación post-contraste. La determinación del T1 nativo no se realizó de forma rutinaria y no se utilizó una perfusión continua de contraste para alcanzar el estado de equilibrio, por lo que no se pudo calcular

el VEC. En lo que respecta a la secuencia utilizada, aunque los protocolos que incluyen secuencias de MOLLI¹⁴² y shMOLLI¹⁴³ han demostrado gran precisión, no están exentos de limitaciones¹⁵⁷. En este sentido, aún no existe un consenso sobre cuáles son los protocolos y secuencias de elección para el T1 *mapping*, recomendándose adaptarlos a las necesidades y limitaciones de cada situación clínica¹³⁶. Además, la secuencia utilizada en el estudio está implementada en la mayoría de equipos de uso clínico, mientras que las mencionadas previamente no están ampliamente disponibles, su uso se ha limitado principalmente al ámbito de la investigación y precisan de un software de análisis dedicado.

También se debe considerar la influencia de factores de confusión en la determinación de los parámetros de T1. En lo que respecta al tiempo de adquisición de la secuencia post-contraste, aunque no se realizó de forma estandarizada se planificaron varias adquisiciones de rutina, lo cual permitió seleccionar aquellas con un retardo consistente (mediana de 8 min) no evidenciándose diferencias significativas en esta variable entre los grupos. Las variables condicionantes de la cinética del contraste, como la dosis de gadolinio y la tasa de filtrado glomerular, no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos. Por otro lado, con la intención de evitar la posible interacción derivada del volumen de distribución, se normalizaron los valores de T1 de miocardio y endocardio por los tiempos de T1 de sangre y músculo esquelético. Ésta es una estrategia previamente descrita y aceptada que consigue de forma sencilla un ajuste intraindividual de los parámetros^{139, 157}.

Una limitación importante del estudio es que no se realizó BEM en todos los pacientes, definiéndose en algunos casos el diagnóstico de AC por la presencia de un patrón de RTG típico para infiltración miocárdica por amiloide. A pesar de que la confirmación histológica resulta deseable, la BEM se omite frecuentemente en la práctica

clínica cuando coexisten afectación extracardiaca y hallazgos típicos en ECG y ETT. Como se ha mencionado previamente, estos hallazgos, aunque específicos, son poco sensibles y suelen aparecer en estadios avanzados de la enfermedad^{97-99, 123}. Además, la mayoría de estudios en que se ha utilizado la BEM como criterio diagnóstico han presentado un diseño de casos-control¹⁶³⁻¹⁶⁵, en contraposición a nuestra cohorte retrospectiva, que se asemeja más al escenario clínico habitual. El uso del RTG como herramienta diagnóstica es superior a los criterios clásicos de diagnóstico no invasivo¹⁷⁹ dado que puede ayudar a estimar la prevalencia de afectación cardiaca en amiloidosis sistémica en ausencia de cambios morfológicos aparentes¹⁸. La presencia de un patrón típico de hiperrealce ha demostrado una alta especificidad cuando se ha validado frente a BEM^{130, 131, 133}. Los valores de sensibilidad reportados en estudios previos son menores^{128, 131}, lo cual únicamente gravaría de forma significativa la detección de AC si su frecuencia en la población de referencia fuera baja. Finalmente, cuando se realizó un análisis en el subgrupo de pacientes con BEM se obtuvieron similares resultados de rendimiento diagnóstico, sugiriendo que estos hallazgos podrían ser extrapolables al diagnóstico de AC con confirmación histológica.

Por último, el hecho de que la población de estudio fuera seleccionada de un hospital terciario de referencia en amiloidosis podría afectar a la traslación de los resultados de rendimiento diagnóstico a centros con menor prevalencia de AC. En ese escenario clínico, la sensibilidad podría estar ligeramente sobreestimada, pero no se esperarían cambios relevantes en la especificidad.

CONCLUSIONES

1. T1 MAPPING EN EL DIAGNÓSTICO DE AMILOIDOSIS CARDIACA

Este estudio ha demostrado que una secuencia estándar de *Look-Locker*, ampliamente disponible en la mayoría de equipos de CRM de uso clínico, es capaz de detectar valores de T1 miocárdicos más cortos en AC, reflejo de la expansión del espacio extracelular que se produce en estos pacientes.

Los diferentes parámetros de T1 post-contraste presentaron una buena precisión diagnóstica para identificar la infiltración miocárdica por amiloide en una población de pacientes referidos a CRM con la sospecha clínica de AC. De esta forma demuestra su potencial utilidad en un escenario clínico que asemeja la práctica habitual. Por otro lado, la determinación de los ratios de T1 con sangre y músculo esquelético mejoraron los resultados al minimizar la influencia de los diferentes factores de confusión relacionados con la cinética del contraste de gadolinio.

2. T1 MAPPING EN LA DETERMINACIÓN NO INVASIVA DEL DEPÓSITO AMILOIDE EN EL MIOCARDIO

Los ratios de T1 miocárdico y endocárdico presentaron una asociación limitada a algunos marcadores no invasivos de carga de amiloide, como la presencia de bajo voltaje en el ECG y el espesor parietal de VI. Sin embargo, estos parámetros mostraron una correlación inversa significativa con la cuantificación del depósito amiloide en las muestras de BEM. Por tanto, este estudio constituye la primera demostración de la validación histológica del T1 *mapping* derivado de una secuencia estándar de *Look-Locker* en AC.

3. IMPLICACIONES DEL T1 *MAPPING* EN EL MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES CON AMILOIDOSIS CARDIACA

Cuando se analizó el impacto pronóstico de los parámetros de T1 *mapping* en los pacientes con infiltración miocárdica por amiloide no se evidenciaron diferencias significativas en la aparición de insuficiencia cardiaca o muerte. Limitaciones metodológicas del estudio podrían haber condicionado estos resultados, por lo que se precisan series más largas para comprobar la relevancia real de los ratios de T1 en la evolución de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kyle RA. Amyloidosis: A convoluted story. *British journal of haematology*. 2001;114:529-538
2. Matthias Jacob Schleidenn TS, Max Schulze. . *Klassische schriften zur zellenlehre.*: Verlag Harri Deutsch. .
3. Virchow R. Über eine in gehirn und rückenmark des menschen aufgefundene substanz mit der chemischen reaction der cellulose. *Archiv für Pathologische Anatomie and Physiologie und fur klinische Medicin*. 1854:354-368
4. Cohen AS. Amyloidosis. *The New England journal of medicine*. 1967;277:574-583 contd
5. Cohen AS. Amyloidosis. *The New England journal of medicine*. 1967;277:522-530 contd
6. Westermark P, Benson MD, Buxbaum JN, Cohen AS, Frangione B, Ikeda S, Masters CL, Merlini G, Saraiva MJ, Sipe JD. Amyloid fibril protein nomenclature -- 2002. *Amyloid*. 2002;9:197-200
7. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *The New England journal of medicine*. 2003;349:583-596
8. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: Clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *Journal of internal medicine*. 2004;255:159-178
9. Selkoe DJ. Folding proteins in fatal ways. *Nature*. 2003;426:900-904
10. Sipe JD, Cohen AS. Review: History of the amyloid fibril. *Journal of structural biology*. 2000;130:88-98
11. Frid P, Anisimov SV, Popovic N. Congo red and protein aggregation in neurodegenerative diseases. *Brain research reviews*. 2007;53:135-160

12. Howie AJ. "Green (or apple-green) birefringence" of congo red-stained amyloid. *Amyloid*. 2015;22:205-206
13. Falk RH. Diagnosis and management of the cardiac amyloidoses. *Circulation*. 2005;112:2047-2060
14. Revesz T, Ghiso J, Lashley T, Plant G, Rostagno A, Frangione B, Holton JL. Cerebral amyloid angiopathies: A pathologic, biochemical, and genetic view. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2003;62:885-898
15. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O'Fallon WM, Kurland LT. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in olmsted county, minnesota, 1950 through 1989. *Blood*. 1992;79:1817-1822
16. Simms RW, Prout MN, Cohen AS. The epidemiology of al and aa amyloidosis. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1994;8:627-634
17. Kushwaha SS, Fallon JT, Fuster V. Restrictive cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 1997;336:267-276
18. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, Myerson SG, Neubauer S. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50:2101-2110
19. Falk RH, Comenzo RL, Skinner M. The systemic amyloidoses. *The New England journal of medicine*. 1997;337:898-909
20. Sancherawala V, Wright DG, Seldin DC, Dember LM, Finn K, Falk RH, Berk J, Quillen K, Skinner M. An overview of the use of high-dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of al amyloidosis. *Bone marrow transplantation*. 2001;28:637-642
21. Dubrey SW, Hawkins PN, Falk RH. Amyloid diseases of the heart: Assessment, diagnosis, and referral. *Heart (British Cardiac Society)*. 2011;97:75-84

22. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, Chamarthi B, Reisinger J, Skinner M, Falk RH. The clinical features of immunoglobulin light-chain (al) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998;91:141-157
23. Obici L, Perfetti V, Palladini G, Moratti R, Merlini G. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochimica et biophysica acta*. 2005;1753:11-22
24. Burroughs EI, Aronson AE, Duffy JR, Kyle RA. Speech disorders in systemic amyloidosis. *The British journal of disorders of communication*. 1991;26:201-206
25. Daoud MS, Lust JA, Kyle RA, Pittelkow MR. Monoclonal gammopathies and associated skin disorders. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;40:507-535; quiz 536-508
26. Falk RH, Plehn JF, Deering T, Schick EC, Jr., Boinay P, Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Sensitivity and specificity of the echocardiographic features of cardiac amyloidosis. *The American Journal of Cardiology*. 1987;59:418-422
27. Kyle RA, Bayrd ED. "Primary" systemic amyloidosis and myeloma. Discussion of relationship and review of 81 cases. *Archives of Internal Medicine*. 1961;107:344-353
28. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: Clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in hematology*. 1995;32:45-59
29. Chamarthi B, Dubrey SW, Cha K, Skinner M, Falk RH. Features and prognosis of exertional syncope in light-chain associated al cardiac amyloidosis. *The American Journal of Cardiology*. 1997;80:1242-1245
30. Buck FS, Koss MN, Sherrod AE, Wu A, Takahashi M. Ethnic distribution of amyloidosis: An autopsy study. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 1989;2:372-377

31. Jacobson DR, Buxbaum JN. Genetic aspects of amyloidosis. *Advances in human genetics*. 1991;20:69-123, 309-111
32. Jacobson DR, Pastore R, Pool S, Malendowicz S, Kane I, Shivji A, Embury SH, Ballas SK, Buxbaum JN. Revised transthyretin ile 122 allele frequency in african-americans. *Human genetics*. 1996;98:236-238
33. Saraiva MJ. Sporadic cases of hereditary systemic amyloidosis. *The New England journal of medicine*. 2002;346:1818-1819
34. Dubrey SW, Burke MM, Hawkins PN, Banner NR. Cardiac transplantation for amyloid heart disease: The united kingdom experience. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2004;23:1142-1153
35. Westermark P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG, 3rd. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1990;87:2843-2845
36. Cornwell GG, 3rd, Murdoch WL, Kyle RA, Westermark P, Pitkanen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid. A clinicopathologic correlation. *The American Journal of Medicine*. 1983;75:618-623
37. Tanskanen M, Kiuru-Enari S, Tienari P, Polvikoski T, Verkkoniemi A, Rastas S, Sulkava R, Paetau A. Senile systemic amyloidosis, cerebral amyloid angiopathy, and dementia in a very old finnish population. *Amyloid*. 2006;13:164-169
38. Kyle RA, Spittell PC, Gertz MA, Li CY, Edwards WD, Olson LJ, Thibodeau SN. The premortem recognition of systemic senile amyloidosis with cardiac involvement. *The American Journal of Medicine*. 1996;101:395-400
39. Pitkanen P, Westermark P, Cornwell GG, 3rd. Senile systemic amyloidosis. *The American journal of pathology*. 1984;117:391-399

40. Ng B, Connors LH, Davidoff R, Skinner M, Falk RH. Senile systemic amyloidosis presenting with heart failure: A comparison with light chain-associated amyloidosis. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165:1425-1429
41. Dubrey SW, Cha K, Simms RW, Skinner M, Falk RH. Electrocardiography and doppler echocardiography in secondary (aa) amyloidosis. *The American Journal of Cardiology*. 1996;77:313-315
42. Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, Pepys MB, Hawkins PN. Amyloid load and clinical outcome in aa amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid a protein. *Lancet*. 2001;358:24-29
43. Johansson B, Wernstedt C, Westermark P. Atrial natriuretic peptide deposited as atrial amyloid fibrils. *Biochemical and biophysical research communications*. 1987;148:1087-1092
44. Kaye GC, Butler MG, d'Ardenne AJ, Edmondson SJ, Camm AJ, Slavin G. Isolated atrial amyloid contains atrial natriuretic peptide: A report of six cases. *British heart journal*. 1986;56:317-320
45. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *The New England journal of medicine*. 1998;339:321-328
46. Kawamura S, Takahashi M, Ishihara T, Uchino F. Incidence and distribution of isolated atrial amyloid: Histologic and immunohistochemical studies of 100 aging hearts. *Pathology international*. 1995;45:335-342
47. Westermark P, Johansson B, Natvig JB. Senile cardiac amyloidosis: Evidence of two different amyloid substances in the ageing heart. *Scandinavian journal of immunology*. 1979;10:303-308
48. Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, et al. A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochemical and biophysical research communications*. 1985;129:701-706

49. Gorevic PD, Casey TT, Stone WJ, DiRaimondo CR, Prelli FC, Frangione B. Beta-2 microglobulin is an amyloidogenic protein in man. *The Journal of clinical investigation*. 1985;76:2425-2429
50. Gal R, Korzets A, Schwartz A, Rath-Wolfson L, Gafter U. Systemic distribution of beta 2-microglobulin-derived amyloidosis in patients who undergo long-term hemodialysis. Report of seven cases and review of the literature. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1994;118:718-721
51. Noel LH, Zingraff J, Bardin T, Atienza C, Kuntz D, Druke T. Tissue distribution of dialysis amyloidosis. *Clinical nephrology*. 1987;27:175-178
52. Shah KB, Inoue Y, Mehra MR. Amyloidosis and the heart: A comprehensive review. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166:1805-1813
53. Chew C, Ziady GM, Raphael MJ, Oakley CM. The functional defect in amyloid heart disease. The "stiff heart" syndrome. *The American Journal of Cardiology*. 1975;36:438-444
54. Swanton RH, Brooksby IA, Davies MJ, Coltart DJ, Jenkins BS, Webb-Peploe MM. Systolic and diastolic ventricular function in cardiac amyloidosis. Studies in six cases diagnosed with endomyocardial biopsy. *The American Journal of Cardiology*. 1977;39:658-664
55. Roberts WC, Waller BF. Cardiac amyloidosis causing cardiac dysfunction: Analysis of 54 necropsy patients. *The American Journal of Cardiology*. 1983;52:137-146
56. Smith TJ, Kyle RA, Lie JT. Clinical significance of histopathologic patterns of cardiac amyloidosis. *Mayo Clinic proceedings*. 1984;59:547-555
57. Crotty TB, Li CY, Edwards WD, Suman VJ. Amyloidosis and endomyocardial biopsy: Correlation of extent and pattern of deposition with amyloid immunophenotype in 100 cases. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 1995;4:39-42

58. Smith RR, Hutchins GM. Ischemic heart disease secondary to amyloidosis of intramyocardial arteries. *The American Journal of Cardiology*. 1979;44:413-417
59. James TN. Pathology of the cardiac conduction system in amyloidosis. *Annals of internal medicine*. 1966;65:28-36
60. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The conduction system in cardiac amyloidosis. Clinical and pathologic features of 23 patients. *The American Journal of Medicine*. 1977;62:677-686
61. Maeda S, Tanaka T, Hayashi T. Familial atrial standstill caused by amyloidosis. *British heart journal*. 1988;59:498-500
62. Plehn JF, Southworth J, Cornwell GG, 3rd. Brief report: Atrial systolic failure in primary amyloidosis. *The New England journal of medicine*. 1992;327:1570-1573
63. Brenner DA, Jain M, Pimentel DR, Wang B, Connors LH, Skinner M, Apstein CS, Liao R. Human amyloidogenic light chains directly impair cardiomyocyte function through an increase in cellular oxidant stress. *Circulation research*. 2004;94:1008-1010
64. Muller D, Roessner A, Rocken C. Distribution pattern of matrix metalloproteinases 1, 2, 3, and 9, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1 and 2, and alpha 2-macroglobulin in cases of generalized aa- and al amyloidosis. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2000;437:521-527
65. Ishikawa Y, Ishii T, Masuda S, Asuwa N, Kiguchi H, Hirai S, Murayama A. Myocardial ischemia due to vascular systemic amyloidosis: A quantitative analysis of autopsy findings on stenosis of the intramural coronary arteries. *Pathology international*. 1996;46:189-194

66. Mueller PS, Edwards WD, Gertz MA. Symptomatic ischemic heart disease resulting from obstructive intramural coronary amyloidosis. *The American Journal of Medicine*. 2000;109:181-188
67. Falk RH, Rubinow A, Cohen AS. Cardiac arrhythmias in systemic amyloidosis: Correlation with echocardiographic abnormalities. *Journal of the American College of Cardiology*. 1984;3:107-113
68. Volpi A, Cavalli A, Maggioni AP, Matturri L, Rossi L. Cardiac amyloidosis involving the conduction system and the aortocoronary neuroreceptors. Clinicopathologic correlates. *Chest*. 1986;90:619-621
69. Gertz MA, Falk RH, Skinner M, Cohen AS, Kyle RA. Worsening of congestive heart failure in amyloid heart disease treated by calcium channel-blocking agents. *The American Journal of Cardiology*. 1985;55:1645
70. Griffiths BE, Hughes P, Dowdle R, Stephens MR. Cardiac amyloidosis with asymmetrical septal hypertrophy and deterioration after nifedipine. *Thorax*. 1982;37:711-712
71. Cassidy JT. Cardiac amyloidosis. Two cases with digitalis sensitivity. *Annals of internal medicine*. 1961;55:989-994
72. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981;63:1285-1288
73. Modesto KM, Dispenzieri A, Cauduro SA, Lacy M, Khandheria BK, Pellikka PA, Belohlavek M, Seward JB, Kyle R, Tajik AJ, Gertz M, Abraham TP. Left atrial myopathy in cardiac amyloidosis: Implications of novel echocardiographic techniques. *European heart journal*. 2005;26:173-179
74. Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, Kyle RA, Tajik AJ, Grogan M. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *The American Journal of Cardiology*. 2005;95:535-537

75. TheTask Force on cardiac p, resynchronization therapy of the European Society of Cardiology . Developed in collaboration with the European Heart Rhythm A, Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, Cleland J, Deharo JC, Delgado V, Elliott PM, Gorenek B, Israel CW, Leclercq C, Linde C, Mont L, Padeletti L, Sutton R, Vardas PE. 2013 esc guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Revista espanola de cardiologia*. 2014;67:58
76. Mathew V, Olson LJ, Gertz MA, Hayes DL. Symptomatic conduction system disease in cardiac amyloidosis. *The American Journal of Cardiology*. 1997;80:1491-1492
77. Wright BL, Grace AA, Goodman HJ. Implantation of a cardioverter-defibrillator in a patient with cardiac amyloidosis. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*. 2006;3:110-114; quiz 115
78. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allanore Y, Berenbaum F, Fautrel B, Combe B, Durbach A, Sibilia J, Dougados M, Mariette X. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with aa amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: A followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48:2019-2024
79. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Therneau TM. A trial of three regimens for primary amyloidosis: Colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *The New England journal of medicine*. 1997;336:1202-1207
80. Goodman HJ, Gillmore JD, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Bradwell AR, Hawkins PN. Outcome of autologous stem cell transplantation for al amyloidosis in the uk. *British journal of haematology*. 2006;134:417-425
81. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2002;99:4276-4282

82. Moreau P, Leblond V, Bourquelot P, Facon T, Huynh A, Caillot D, Hermine O, Attal M, Hamidou M, Nedellec G, Ferrant A, Audhuy B, Bataille R, Milpied N, Harousseau JL. Prognostic factors for survival and response after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in systemic al amyloidosis: A report on 21 patients. *British journal of haematology*. 1998;101:766-769
83. Saba N, Sutton D, Ross H, Siu S, Crump R, Keating A, Stewart A. High treatment-related mortality in cardiac amyloid patients undergoing autologous stem cell transplant. *Bone marrow transplantation*. 1999;24:853-855
84. Seldin DC, Choufani EB, Dember LM, Wiesman JF, Berk JL, Falk RH, O'Hara C, Fennessey S, Finn KT, Wright DG, Skinner M, Sanchorawala V. Tolerability and efficacy of thalidomide for the treatment of patients with light chain-associated (al) amyloidosis. *Clinical lymphoma*. 2003;3:241-246
85. Hussain AS, Hari P, Brazauskas R, Arce-Lara C, Pasquini M, Hamadani M, D'Souza A. Changes in cardiac biomarkers with bortezomib treatment in patients with advanced cardiac amyloidosis. *American journal of hematology*. 2015
86. Stangou AJ, Hawkins PN. Liver transplantation in transthyretin-related familial amyloid polyneuropathy. *Current opinion in neurology*. 2004;17:615-620
87. Gillmore JD, Goodman HJ, Lachmann HJ, Offer M, Wechalekar AD, Joshi J, Pepys MB, Hawkins PN. Sequential heart and autologous stem cell transplantation for systemic al amyloidosis. *Blood*. 2006;107:1227-1229
88. Maurer MS, Raina A, Hesdorffer C, Bijou R, Colombo P, Deng M, Drusin R, Haythe J, Horn E, Lee SH, Marboe C, Naka Y, Schulman L, Scully B, Shapiro P, Prager K, Radhakrishnan J, Restaino S, Mancini D. Cardiac transplantation using extended-donor criteria organs for systemic amyloidosis complicated by heart failure. *Transplantation*. 2007;83:539-545

89. Pellikka PA, Holmes DR, Jr., Edwards WD, Nishimura RA, Tajik AJ, Kyle RA. Endomyocardial biopsy in 30 patients with primary amyloidosis and suspected cardiac involvement. *Archives of Internal Medicine*. 1988;148:662-666
90. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2007;116:2216-2233
91. Fowles RE, Mason JW. Endomyocardial biopsy. *Annals of Internal Medicine*. 1982;97:885-894
92. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: A seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19:43-47
93. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Amyloid cardiomyopathy: Characterization by a distinctive voltage/mass relation. *The American Journal of Cardiology*. 1982;49:9-13
94. Child JS, Levisman JA, Abbasi AS, MacAlpin RN. Echocardiographic manifestations of infiltrative cardiomyopathy. A report of seven cases due to amyloid. *Chest*. 1976;70:726-731
95. Borer JS, Henry WL, Epstein SE. Echocardiographic observations in patients with systemic infiltrative disease involving the heart. *The American Journal of Cardiology*. 1977;39:184-188
96. Rahman JE, Helou EF, Gelzer-Bell R, Thompson RE, Kuo C, Rodriguez ER, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. Noninvasive diagnosis of biopsy-proven cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:410-415

97. Klein AL, Hatle LK, Burstow DJ, Seward JB, Kyle RA, Bailey KR, Luscher TF, Gertz MA, Tajik AJ. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1989;13:1017-1026
98. Cueto-Garcia L, Reeder GS, Kyle RA, Wood DL, Seward JB, Naessens J, Offord KP, Greipp PR, Edwards WD, Tajik AJ. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: Spectrum of cardiac involvement and relation to survival. *Journal of the American College of Cardiology*. 1985;6:737-743
99. Siqueira-Filho AG, Cunha CL, Tajik AJ, Seward JB, Schattenberg TT, Giuliani ER. M-mode and two-dimensional echocardiographic features in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 1981;63:188-196
100. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:107-133
101. Innelli P, Galderisi M, Catalano L, Martorelli MC, Olibet M, Pardo M, Rotoli B, de Divitiis O. Detection of increased left ventricular filling pressure by pulsed tissue doppler in cardiac amyloidosis. *Journal of cardiovascular medicine*. 2006;7:742-747
102. Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L, Murray RD, Apperson-Hansen C, Stugaard M, Thomas JD, Klein AL. Comparison of new doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2001;87:86-94
103. Abdalla IA, Murray RD, Lee JC, White RD, Thomas JD, Klein AL. Does rapid volume loading during transesophageal echocardiography differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy? *Echocardiography*. 2002;19:125-134

104. Butz T, Piper C, Langer C, Wiemer M, Kottmann T, Meissner A, Plehn G, Trappe HJ, Horstkotte D, Faber L. Diagnostic superiority of a combined assessment of the systolic and early diastolic mitral annular velocities by tissue doppler imaging for the differentiation of restrictive cardiomyopathy from constrictive pericarditis. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2010;99:207-215
105. Choi EY, Ha JW, Kim JM, Ahn JA, Seo HS, Lee JH, Rim SJ, Chung N. Incremental value of combining systolic mitral annular velocity and time difference between mitral inflow and diastolic mitral annular velocity to early diastolic annular velocity for differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:738-743
106. Ha JW, Ommen SR, Tajik AJ, Barnes ME, Ammash NM, Gertz MA, Seward JB, Oh JK. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue doppler echocardiography. *The American Journal of Cardiology*. 2004;94:316-319
107. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Abhayaratna WP, Korinek J, Belohlavek M, Sundt TM, 3rd, Chandrasekaran K, Mookadam F, Seward JB, Tajik AJ, Khandheria BK. Disparate patterns of left ventricular mechanics differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Img*. 2008;1:29-38
108. Koyama J, Falk RH. Prognostic significance of strain doppler imaging in light-chain amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2010;3:333-342
109. Apple FS, Wu AH, Jaffe AS. European society of cardiology and american college of cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: How to use existing assays clinically and for clinical trials. *American Heart Journal*. 2002;144:981-986

110. Cantwell RV, Aviles RJ, Bjornsson J, Wright RS, Freeman WK, Oh JK, Hoyer JD, Markovic S, Jaffe AS. Cardiac amyloidosis presenting with elevations of cardiac troponin i and angina pectoris. *Clinical cardiology*. 2002;25:33-37
111. Takemura G, Takatsu Y, Doyama K, Itoh H, Saito Y, Koshiji M, Ando F, Fujiwara T, Nakao K, Fujiwara H. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;31:754-765
112. Nordlinger M, Magnani B, Skinner M, Falk RH. Is elevated plasma b-natriuretic peptide in amyloidosis simply a function of the presence of heart failure? *The American Journal of Cardiology*. 2005;96:982-984
113. Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA, Therneau TM, Miller WL, Chandrasekaran K, McConnell JP, Burritt MF, Jaffe AS. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. *Lancet*. 2003;361:1787-1789
114. Palladini G, Lavatelli F, Russo P, Perlini S, Perfetti V, Bosoni T, Obici L, Bradwell AR, D'Eril GM, Fogari R, Moratti R, Merlini G. Circulating amyloidogenic free light chains and serum n-terminal natriuretic peptide type b decrease simultaneously in association with improvement of survival in al. *Blood*. 2006;107:3854-3858
115. Hawkins PN. Serum amyloid p component scintigraphy for diagnosis and monitoring amyloidosis. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2002;11:649-655
116. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RM, Pettinato C, Riva L, Leone O, Farsad M, Ciliberti P, Bacchi-Reggiani L, Fallani F, Branzi A, Rapezzi C. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mtc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:1076-1084

117. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, Pettinato C, Fanti S, Leone O, Ferlini A, Longhi S, Lorenzini M, Reggiani LB, Gagliardi C, Gallo P, Villani C, Salvi F. Role of (99m)tc-dpd scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2011;4:659-670
118. Dorbala S, Vangala D, Semer J, Strader C, Bruyere JR, Jr., Di Carli MF, Moore SC, Falk RH. Imaging cardiac amyloidosis: A pilot study using f-florbetapir positron emission tomography. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2014
119. American College of R, Society of Cardiovascular Computed T, Society for Cardiovascular Magnetic R, American Society of Nuclear C, North American Society for Cardiac I, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Interventional R. Accf/acr/scct/scmr/asnc/nasci/scai/sir 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. A report of the american college of cardiology foundation quality strategic directions committee appropriateness criteria working group. *Journal of the American College of Radiology : JACR.* 2006;3:751-771
120. Grothues F, Smith GC, Moon JC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, Pennell DJ. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *The American Journal of Cardiology.* 2002;90:29-34
121. Florian A, Masci PG, De Buck S, Aquaro GD, Claus P, Todiere G, Van Cleemput J, Lombardi M, Bogaert J. Geometric assessment of asymmetric septal hypertrophic cardiomyopathy by cmr. *J Am Coll Cardiol Img.* 2012;5:702-711
122. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, Panse N, Weil J, Zenovich AG, Maron BJ. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;112:855-861

123. Pozo E, Kanwar A, Deochand R, Castellano JM, Naib T, Pazos-Lopez P, Osman K, Cham M, Narula J, Fuster V, Sanz J. Cardiac magnetic resonance evaluation of left ventricular remodelling distribution in cardiac amyloidosis. *Heart (British Cardiac Society)*. 2014;100:1688-1695
124. Leone O, Longhi S, Quarta CC, Ragazzini T, De Giorgi LB, Pasquale F, Potena L, Lovato L, Milandri A, Arpesella G, Rapezzi C. New pathological insights into cardiac amyloidosis: Implications for non-invasive diagnosis. *Amyloid*. 2012;19:99-105
125. Croisille P, Revel D, Saeed M. Contrast agents and cardiac mr imaging of myocardial ischemia: From bench to bedside. *European radiology*. 2006;16:1951-1963
126. Judd RM, Atalay MK, Rottman GA, Zerhouni EA. Effects of myocardial water exchange on t1 enhancement during bolus administration of mr contrast agents. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 1995;33:215-223
127. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial gd-dtpa kinetics determine mri contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*. 1996;94:3318-3326
128. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Hawkins PN, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111:186-193
129. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, Yilmaz A, Kispert EM, Greulich S, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: Noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:1022-1030

130. Syed IS, Glockner JF, Feng D, Araoz PA, Martinez MW, Edwards WD, Gertz MA, Dispenzieri A, Oh JK, Bellavia D, Tajik AJ, Grogan M. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2010;3:155-164
131. Perugini E, Rapezzi C, Piva T, Leone O, Bacchi-Reggiani L, Riva L, Salvi F, Lovato L, Branzi A, Fattori R. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart (British Cardiac Society).* 2006;92:343-349
132. Austin BA, Tang WH, Rodriguez ER, Tan C, Flamm SD, Taylor DO, Starling RC, Desai MY. Delayed hyper-enhancement magnetic resonance imaging provides incremental diagnostic and prognostic utility in suspected cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2009;2:1369-1377
133. Maceira AM, Prasad SK, Hawkins PN, Roughton M, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance and prognosis in cardiac amyloidosis. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2008;10:54
134. White JA, Kim HW, Shah D, Fine N, Kim KY, Wendell DC, Al-Jaroudi W, Parker M, Patel M, Gwadry-Sridhar F, Judd RM, Kim RJ. Cmr imaging with rapid visual t1 assessment predicts mortality in patients suspected of cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2014;7:143-156
135. Pozo E, Castellano JM, Naib T, Deochand R, Kanwar A, Garcia-Lunar I, Pazos-Lopez P, Kallman J, Fuster V, Sanz J. Atrial delayed enhancement is associated with the severity of diastolic dysfunction in cardiac amyloidosis. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance.* 2013;15 (Supp 1):143
136. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, Schulz-Menger J, Schelbert EB, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance I, Cardiovascular Magnetic

- Resonance Working Group of the European Society of C. Myocardial t1 mapping and extracellular volume quantification: A society for cardiovascular magnetic resonance (scmr) and cmr working group of the european society of cardiology consensus statement. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013;15:92
137. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: Accuracy and precision. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2014;16:2
138. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodeling. *Physiological reviews*. 1999;79:215-262
139. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57:891-903
140. Messroghli DR, Greiser A, Frohlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (molli) t1 mapping of the heart. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26:1081-1086
141. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, Sivananthan MU. Human myocardium: Single-breath-hold mr t1 mapping with high spatial resolution--reproducibility study. *Radiology*. 2006;238:1004-1012
142. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified look-locker inversion recovery (molli) for high-resolution t1 mapping of the heart. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2004;52:141-146

143. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, Robson MD. Shortened modified look-locker inversion recovery (shmolli) for clinical myocardial t1-mapping at 1.5 and 3 t within a 9 heartbeat breathhold. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12:69
144. Iles L, Pflugner H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced t1 mapping. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52:1574-1580
145. Lee JJ, Liu S, Nacif MS, Ugander M, Han J, Kawel N, Sibley CT, Kellman P, Arai AE, Bluemke DA. Myocardial t1 and extracellular volume fraction mapping at 3 tesla. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011;13:75
146. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, Pennell DJ. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2003;108:54-59
147. Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao DW, Bremerich J, Wyttenbach R, Dae MW, Wendland MF. Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar mr imaging to quantify myocardial infarction: Comparison with 99mtc-dtpa autoradiography in rats. *Radiology*. 1999;211:698-708
148. Flacke SJ, Fischer SE, Lorenz CH. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: Normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology*. 2001;218:703-710
149. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, McGregor C, Moon JC. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance

- for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: Preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;122:138-144
150. Fontana M, White SK, Banypersad SM, Sado DM, Maestrini V, Flett AS, Piechnik SK, Neubauer S, Roberts N, Moon JC. Comparison of t1 mapping techniques for ecv quantification. Histological validation and reproducibility of shmolli versus multibreath-hold t1 quantification equilibrium contrast cmr. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2012;14:88
151. Jellis C, Wright J, Kennedy D, Sacre J, Jenkins C, Haluska B, Martin J, Fenwick J, Marwick TH. Association of imaging markers of myocardial fibrosis with metabolic and functional disturbances in early diabetic cardiomyopathy. *Circulation*. 2011;4:693-702
152. Sueyoshi E, Sakamoto I, Uetani M. Contrast-enhanced myocardial inversion time at the null point for detection of left ventricular myocardial fibrosis in patients with dilated and hypertrophic cardiomyopathy: A pilot study. *Ajr*. 2010;194:W293-298
153. Klein C, Nekolla SG, Balbach T, Schnackenburg B, Nagel E, Fleck E, Schwaiger M. The influence of myocardial blood flow and volume of distribution on late gd-dtpa kinetics in ischemic heart failure. *J Magn Reson Imaging*. 2004;20:588-593
154. Schelbert EB, Testa SM, Meier CG, Ceyrolles WJ, Levenson JE, Blair AJ, Kellman P, Jones BL, Ludwig DR, Schwartzman D, Shroff SG, Wong TC. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: Slow infusion versus bolus. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2011;13:16
155. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, Sibley CT, Chen MY, Bandettini WP, Arai AE. Extracellular volume imaging by magnetic

- resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *European heart journal*. 2012;33:1268-1278
156. Jerosch-Herold M, Sheridan DC, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Dutton D, Alharethi R, Li D, Hershberger RE. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2008;295:H1234-H1242
 157. White SK, Sado DM, Flett AS, Moon JC. Characterising the myocardial interstitial space: The clinical relevance of non-invasive imaging. *Heart (British Cardiac Society)*. 2012;98:773-779
 158. Ng AC, Auger D, Delgado V, van Elderen SG, Bertini M, Siebelink HM, van der Geest RJ, Bonetti C, van der Velde ET, de Roos A, Smit JW, Leung DY, Bax JJ, Lamb HJ. Association between diffuse myocardial fibrosis by cardiac magnetic resonance contrast-enhanced t(1) mapping and subclinical myocardial dysfunction in diabetic patients: A pilot study. *Circulation*. 2012;5:51-59
 159. Wong TC, Piehler K, Meier CG, Testa SM, Klock AM, Aneizi AA, Shakesprere J, Kellman P, Shroff SG, Schwartzman DS, Mulukutla SR, Simon MA, Schelbert EB. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*. 2012;126:1206-1216
 160. Hosch W, Bock M, Libicher M, Ley S, Hegenbart U, Dengler TJ, Katus HA, Kauczor HU, Kauffmann GW, Kristen AV. Mr-relaxometry of myocardial tissue: Significant elevation of t1 and t2 relaxation times in cardiac amyloidosis. *Investigative radiology*. 2007;42:636-642
 161. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banypersad SM, Fontana M, Ntusi NB, Ferreira VM, Whelan CJ, Myerson SG, Robson MD, Hawkins PN, Neubauer S, Moon JC. Noncontrast t1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img*. 2013

162. Fontana M, Banypersad SM, Treibel TA, Maestrini V, Sado DM, White SK, Pica S, Castelletti S, Piechnik SK, Robson MD, Gilbertson JA, Rowczenio D, Hutt DF, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Whelan CJ, Gillmore JD, Hawkins PN, Moon JC. Native t1 mapping in transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2014;7:157-165
163. Banypersad SM, Sado DM, Flett AS, Gibbs SD, Pinney JH, Maestrini V, Cox AT, Fontana M, Whelan CJ, Wechalekar AD, Hawkins PN, Moon JC. Quantification of myocardial extracellular volume fraction in systemic al amyloidosis: An equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance study. *Circulation.* 2013;6:34-39
164. Brooks J, Kramer CM, Salerno M. Markedly increased volume of distribution of gadolinium in cardiac amyloidosis demonstrated by t mapping. *J Magn Reson Imaging.* 2013
165. Mongeon FP, Jerosch-Herold M, Coelho-Filho OR, Blankstein R, Falk RH, Kwong RY. Quantification of extracellular matrix expansion by cmr in infiltrative heart disease. *J Am Coll Cardiol Img.* 2012;5:897-907
166. Banypersad SM, Fontana M, Maestrini V, Sado DM, Captur G, Petrie A, Piechnik SK, Whelan CJ, Herrey AS, Gillmore JD, Lachmann HJ, Wechalekar AD, Hawkins PN, Moon JC. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *European heart journal.* 2015;36:244-251
167. Krombach GA, Hahn C, Tomars M, Buecker A, Grawe A, Gunther RW, Kuhl HP. Cardiac amyloidosis: Mr imaging findings and t1 quantification, comparison with control subjects. *J Magn Reson Imaging.* 2007;25:1283-1287
168. Dolgin M. *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels / the criteria committee of the new york heart association.*; 1994.
169. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS,

- Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: A report from the american society of echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the european society of cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18:1440-1463
170. Alfakih K, Plein S, Thiele H, Jones T, Ridgway JP, Sivananthan MU. Normal human left and right ventricular dimensions for mri as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging*. 2003;17:323-329
171. Santos-Gallego CG, Vahl TP, Arias T, Gonzalez-Bermudez I, Ramachandran S, Gaebelt HP, Narula J, Sengupta PP, Hajjar RJ, Fuster V, Badimon JJ, Sanz J. T1 mapping calculated from look-locker sequences reliably assesses interstitial myocardial fibrosis compared with histology, and diastolic dysfunction. *Circulation*. 2012;126
172. Gai N, Turkbey EB, Nazarian S, van der Geest RJ, Liu CY, Lima JA, Bluemke DA. T1 mapping of the gadolinium-enhanced myocardium: Adjustment for factors affecting interpatient comparison. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine*. 2011;65:1407-1415
173. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, Lesser JR, Gruner C, Crean AM, Rakowski H, Udelson JE, Rowin E, Lombardi M, Cecchi F, Tomberli B, Spirito P, Formisano F, Biagini E, Rapezzi C, De Cecco CN, Autore C, Cook EF, Hong SN, Gibson CM, Manning WJ, Appelbaum E, Maron MS. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130:484-495
174. Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, Salvi F, Ciliberti P, Pastorelli F, Biagini E, Coccolo F, Cooke RM, Bacchi-Reggiani L, Sangiorgi D, Ferlini A, Cavo M, Zamagni E, Fonte ML, Palladini G, Salinaro F, Musca F, Obici L,

- Branzi A, Perlini S. Systemic cardiac amyloidoses: Disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203-1212
175. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Colby C, Laumann K, Zeldenrust SR, Leung N, Dingli D, Greipp PR, Lust JA, Russell SJ, Kyle RA, Rajkumar SV, Gertz MA. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012;30:989-995
176. White SK, Sado DM, Fontana M, Banyersad SM, Maestrini V, Flett AS, Piechnik SK, Robson MD, Hausenloy DJ, Sheikh AM, Hawkins PN, Moon JC. T1 mapping for myocardial extracellular volume measurement by cmr: Bolus only versus primed infusion technique. *J Am Coll Cardiol Img*. 2013;6:955-962
177. Wang CJ, Zhou ZG, Holmqvist A, Zhang H, Li Y, Adell G, Sun XF. Survivin expression quantified by image pro-plus compared with visual assessment. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM / official publication of the Society for Applied Immunohistochemistry*. 2009;17:530-535
178. Wood AM, White IR, Thompson SG. Are missing outcome data adequately handled? A review of published randomized controlled trials in major medical journals. *Clinical trials*. 2004;1:368-376
179. Pozo E, Castellano JM, Deochand R, Kanwar A, Menezes de Siqueira ME, Rodriguez-Garrido J, Arias T, Cham M, Narula J, Fuster V, Sanz J. Value of classical criteria for diagnosis of cardiac amyloidosis in the cardiac magnetic resonance era. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(12_S)