

Artículo original

Ecocardiografía *speckle tracking* (rastreo de marcas) tridimensional en la amiloidosis cardiaca de cadenas ligeras: estudio de los parámetros de mecánica miocárdica ventricular izquierda y derecha



Jose Angel Urbano-Moral*, Dakshin Gangadharamurthy, Raymond L. Comenzo, Natesa G. Pandian y Ayan R. Patel

Cardiovascular Imaging and Hemodynamic Laboratory, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

Historia del artículo:

Recibido el 20 de octubre de 2014

Aceptado el 30 de enero de 2015

On-line el 17 de junio de 2015

Palabras clave:

Amiloidosis

Ecocardiografía *speckle tracking*

Ventrículo derecho

Ecocardiografía tridimensional

RESUMEN

Introducción y objetivos: El estudio de la mecánica miocárdica tiene un papel potencial en la detección de afectación cardiaca en pacientes con amiloidosis. El objetivo de este estudio fue caracterizar la mecánica miocárdica ventricular izquierda y derecha mediante ecocardiografía de rastreo de marcas (*speckle tracking*) tridimensional y examinar su relación con el péptido natriurético cerebral.

Métodos: Se estudió a pacientes con amiloidosis de cadenas ligeras y se obtuvieron los valores de deformación (*strain*) longitudinal y circunferencial del ventrículo izquierdo ($n = 40$) y de *strain* longitudinal y desplazamiento radial del ventrículo derecho ($n = 26$) mediante ecocardiografía *speckle tracking* tridimensional. Se determinaron las concentraciones de péptido natriurético cerebral.

Resultados: Todos los parámetros de la mecánica miocárdica mostraron diferencias al comparar los distintos grupos de terciles de péptido natriurético cerebral. Los valores de *strain* longitudinal de los ventrículos izquierdo y derecho mostraron alta correlación ($r = 0,95$; $p < 0,001$). Se observó una reducción del *strain* longitudinal (-9 ± 4 frente a -16 ± 2 ; $p < 0,001$) y el *strain* circunferencial del ventrículo izquierdo (-24 ± 6 frente a -29 ± 4 ; $p = 0,01$) en los pacientes con afectación cardiaca, y el deterioro más notable fue en los segmentos basales. Se observó una disminución del *strain* longitudinal (-9 ± 3 frente a -17 ± 3 ; $p < 0,001$) y el desplazamiento radial del ventrículo derecho ($2,7 \pm 0,8$ frente a $3,8 \pm 0,3$; $p = 0,002$) en los pacientes con afectación cardiaca. En el análisis multivariable, el *strain* longitudinal del ventrículo izquierdo se asoció a la presencia de afectación cardiaca (*odds ratio* = 1,6; intervalo de confianza del 95%, 1,04-2,37; $p = 0,03$) con independencia de que el péptido natriurético cerebral y la troponina I mostraran criterios de amiloidosis cardiaca.

Conclusiones: La mecánica miocárdica ventricular izquierda y derecha obtenida mediante ecocardiografía *speckle tracking* tridimensional se altera de manera creciente a medida que aumenta el péptido natriurético cerebral en la amiloidosis de cadenas ligeras. Parece que existe una asociación intensa entre el *strain* longitudinal del ventrículo izquierdo y la afectación cardiaca, más allá de los biomarcadores como el péptido natriurético cerebral y la troponina I.

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Three-dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Light Chain Cardiac Amyloidosis: Examination of Left and Right Ventricular Myocardial Mechanics Parameters

ABSTRACT

Introduction and objectives: The study of myocardial mechanics has a potential role in the detection of cardiac involvement in patients with amyloidosis. This study aimed to characterize 3-dimensional-speckle tracking echocardiography-derived left and right ventricular myocardial mechanics in light chain amyloidosis and examine their relationship with brain natriuretic peptide.

Methods: In patients with light chain amyloidosis, left ventricular longitudinal and circumferential strain ($n = 40$), and right ventricular longitudinal strain and radial displacement ($n = 26$) were obtained by 3-dimensional-speckle tracking echocardiography. Brain natriuretic peptide levels were determined.

Keywords:

Amyloidosis

Speckle tracking echocardiography

Right ventricle

Three-dimensional echocardiography

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.04.006>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:647-8.

* Autor para correspondencia: Cardiovascular Imaging and Hemodynamic Laboratory, Tufts Medical Center, 800 Washington Street #32, 02111 Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

Correo electrónico: jaurbanomoral@gmail.com (J.A. Urbano-Moral).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.01.011>

0300-8932/© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Results: All myocardial mechanics measurements showed differences when compared by brain natriuretic peptide level tertiles. Left and right ventricular longitudinal strain were highly correlated ($r = 0.95, P < .001$). Left ventricular longitudinal and circumferential strain were reduced in patients with cardiac involvement (-9 ± 4 vs -16 ± 2 ; $P < .001$, and -24 ± 6 vs -29 ± 4 ; $P = .01$, respectively), with the most prominent impairment at the basal segments. Right ventricular longitudinal strain and radial displacement were diminished in patients with cardiac involvement (-9 ± 3 vs -17 ± 3 ; $P < .001$, and 2.7 ± 0.8 vs 3.8 ± 0.3 ; $P = .002$). On multivariate analysis, left ventricular longitudinal strain was associated with the presence of cardiac involvement (odds ratio = 1.6; 95% confidence interval, 1.04 to 2.37; $P = .03$) independent of the presence of brain natriuretic peptide and troponin I criteria for cardiac amyloidosis.

Conclusions: Three-dimensional-speckle tracking echocardiography-derived left and right ventricular myocardial mechanics are increasingly altered as brain natriuretic peptide increases in light chain amyloidosis. There appears to be a strong association between left ventricular longitudinal strain and cardiac involvement, beyond biomarkers such as brain natriuretic peptide and troponin I.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

BNP: péptido natriurético cerebral
 CSt: deformación o *strain* circunferencial
 LSt: deformación o *strain* longitudinal
 STE: ecocardiografía de rastreo de marcas o *speckle tracking*
 VD: ventrículo derecho
 VI: ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis sistémica, en su variante de cadenas ligeras (AL), se caracteriza por la discrasia de células plasmáticas como origen de cadenas ligeras de inmunoglobulinas monoclonales, que son tóxicas y se depositan en múltiples órganos. Más de la mitad de los pacientes (51-63%) afectados por este trastorno muestran afectación cardíaca en el momento del diagnóstico¹⁻³; este es el factor pronóstico más importante por lo que respecta a la progresión natural de esta enfermedad^{4,5}.

La detección de la afectación cardíaca se ha basado clásicamente en unos hallazgos característicos en la biopsia endomiocárdica, dentro de un contexto clínico o analítico apropiado, o en los signos ecocardiográficos de amiloidosis asociados a un resultado positivo de una biopsia no cardíaca^{6,7}. Estudios recientes indican que ciertos biomarcadores cardíacos específicos, como el péptido natriurético cerebral (BNP) y la troponina cardíaca, son potentes instrumentos diagnósticos y pronósticos en la amiloidosis AL^{1,8}. Se ha demostrado que la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) es un marcador sensible de la afectación cardíaca en los pacientes con amiloidosis, lo cual le da mayor valor, que va más allá de los signos electrocardiográficos y ecocardiográficos clásicos para la diferenciación de la afectación cardíaca¹. Además, este biomarcador es un factor independiente predictivo de la supervivencia a la amiloidosis AL^{1,8} y se ha utilizado para clasificar a los pacientes en diferentes grupos pronósticos⁸.

Junto con la ecocardiografía convencional, las técnicas ecográficas como el Doppler y, más recientemente, el estudio de la mecánica miocárdica derivada de la ecocardiografía de rastreo de marcas o *speckle tracking* (STE)^{9,10} han mostrado una posible utilidad en la detección de la afectación cardíaca y la predicción del pronóstico de los pacientes con amiloidosis¹¹⁻¹³. Aunque los algoritmos de la STE bidimensional se han aplicado a la evaluación de la afectación cardíaca en los pacientes con amiloidosis¹³⁻¹⁵, las técnicas de imagen bidimensionales tienen posibles limitaciones técnicas como consecuencia de la incapacidad de seguir el

movimiento fuera del plano¹⁶. Además, la estructura y la función del ventrículo derecho (VD), que son otra característica pronóstica de posible importancia^{17,18}, solo se han estudiado muy poco empleando esta técnica. El objetivo de este estudio es caracterizar la mecánica miocárdica del ventrículo izquierdo (VI) y el VD derivada de la STE tridimensional en pacientes con amiloidosis AL y examinar la relación entre la mecánica ventricular y las concentraciones de BNP circulantes en estos pacientes.

MÉTODOS

Se obtuvieron prospectivamente (entre mayo de 2011 y agosto de 2012) datos de pacientes a los que se realizó una evaluación para determinar la amiloidosis en el *Tufts Medical Center*. El estudio recibió la aprobación del comité ético del centro, y los participantes en el estudio dieron su consentimiento informado. En el momento de la evaluación, a la mayoría de los participantes en el estudio se les había diagnosticado anteriormente de amiloidosis AL; a los pacientes sin un diagnóstico definitivo en la visita realizada en la clínica, se les realizaron las pruebas apropiadas para descartar o establecer la enfermedad.

En todos los participantes, el diagnóstico de amiloidosis AL se confirmó mediante una tinción positiva de rojo Congo para amiloide (en un aspirado de grasa, médula ósea o en una biopsia de un órgano), evidencia de la presencia de amiloide de cadenas ligeras (mediante tinción inmunohistoquímica o microscopía de inmunofluorescencia) y detección de un trastorno proliferativo plasmocitario monoclonal (determinado mediante inmunofijación en suero/orina, análisis de la proporción de cadenas ligeras libres en suero o examen de una muestra de médula ósea). En el contexto citado, se consideró que había afectación cardíaca cuando se cumplía al menos uno de los siguientes criterios: *a*) tinción de rojo Congo positiva para amiloide en una biopsia endomiocárdica; *b*) grosor de la pared del VI > 12 mm (en ausencia de posibles causas evidentes de la magnitud del aumento del grosor de la pared); *c*) grosor de la pared libre del VD > 5 mm (en ausencia de hipertensión pulmonar); *d*) síntomas de insuficiencia cardíaca (clase funcional de la *New York Heart Association* \geq II), y *e*) BNP \geq 88 ng/l o troponina I \geq 0,1 μ g/l, compatible con afectación cardíaca por amiloidosis AL de estadio II o III según los biomarcadores⁸.

Ecocardiografía

A los pacientes con amiloidosis AL confirmada o sospechada (y confirmada posteriormente), se les realizó una ecocardiografía transtorácica el día de la evaluación clínica ambulatoria. El estudio se llevó a cabo con el escáner comercial Artida 4 D System (Toshiba Medical Systems; Tustin, California, Estados Unidos). Se realizaron

exámenes de ecocardiografía estándar bidimensional y Doppler con el transductor PST-30SBT, según las recomendaciones de la *American Society of Echocardiography*¹⁹. Posteriormente, se examinó a todos los participantes en el estudio con la STE tridimensional, una técnica que se ha validado para la evaluación de la mecánica regional y global del VI²⁰.

La obtención de series de datos tridimensionales y el análisis *off-line* de *speckle tracking* se realizaron aplicando métodos descritos con anterioridad^{21,22}. En resumen, las series de datos tridimensionales consistieron en volúmenes piramidales completos del VI, obtenidos con el transductor Matrix Array PST-25SX desde una posición apical y creados con la combinación de seis subvolúmenes operados mediante electrocardiografía. El análisis *off-line* de *speckle tracking* se realizó con el programa de seguimiento del movimiento de la pared Wall Motion Tracking (Toshiba Medical Systems) y ocultando los datos clínicos al investigador. El análisis empezó con un ajuste del eje para exponer el borde endocárdico real; luego, se aplicó un trazado semiautomático de los bordes endocárdico y epicárdico con marcas manuales de seis puntos de referencia en el borde endocárdico. A continuación se inició el rastreo automático de los bordes, durante la totalidad del ciclo cardiaco, y las imágenes tridimensionales de las paredes del VI se dividieron automáticamente en un modelo de 16 segmentos. Por último, los trazados resultantes se modificaron manualmente solo en las áreas en que no se habían rastreado correctamente los bordes endocárdico y epicárdico verdaderos. El análisis del VD fue similar al del VI, colocando múltiples puntos de referencia (en vez de los puntos prefijados) por todo el límite endocárdico, para obtener un trazado tridimensional de la región de interés (miocardio del VD). Después del rastreo automático de los bordes, las imágenes tridimensionales del VD se dividieron automáticamente en un modelo de 16 segmentos, formado por seis segmentos basales, seis medioventriculares y cuatro apicales. El rastreo de los trazados endocárdico y epicárdico fue modificado manualmente por el operador en caso necesario.

Se evaluó visualmente la calidad del rastreo en cada segmento del VI. Las decisiones relativas a la exclusión de estudios ecocardiográficos respecto a los resultados quedaron al criterio del investigador y se basaron tanto en la calidad de la imagen tridimensional general (antes de intentar el análisis) como en la exactitud del rastreo del movimiento miocárdico real del VI (durante el intento de análisis). Si no era posible realizar un rastreo automático ni manual de uno o varios segmentos, se excluía el caso; así pues, se consideró la totalidad de los 16 segmentos en los casos incluidos.

Parámetros mecánicos del miocardio

Para el análisis del VI, el estudio se centró en el *strain* (deformación) longitudinal y el *strain* circunferencial sistólicos máximos (LSt y CSt), que indican la deformación miocárdica en dirección tangencial y en dirección circunferencial, respectivamente, respecto al borde endocárdico; ambos parámetros han mostrado una notable reproducibilidad²⁰. En cada individuo, se calcularon los parámetros de *strain* globales mediante el promedio de los valores máximos correspondientes a cada uno de los 16 segmentos del VI. Se calcularon los parámetros de *strain* regional mediante el promedio de los valores máximos de segmentos específicos correspondientes a los valores basal (6 segmentos), medioventricular (6 segmentos) y apical (4 segmentos).

Para el análisis del VD, el estudio se centró en los valores de LSt y desplazamiento radial sistólicos, que corresponden, respectivamente, a la deformación miocárdica en dirección transversal y al desplazamiento hacia el centro de la cavidad del VD respecto al

borde endocárdico. Se eligieron estas variables porque el acortamiento en la dirección base-vértice (longitudinal) explica la mayor parte del vaciado sistólico del VD, mientras que el movimiento del miocardio hacia dentro (dirección radial) completa la función sistólica del VD²³.

Determinaciones de biomarcadores

Se extrajeron muestras de sangre venosa para la determinación del BNP como parte de la evaluación completa respecto a la amiloidosis el día de la evaluación clínica ambulatoria, antes del examen ecocardiográfico. Se realizaron inmunoanálisis de micropartículas con quimioluminiscencia para la determinación de la concentración plasmática de BNP (análisis de BNP ARCHITECT; Abbott Diagnostics; Lake Forest, Illinois, Estados Unidos) en el analizador ARCHITECT i2000SR (Abbott Diagnostics). El límite de detección inferior fue de 0,5 ng/l. Los coeficientes de variación intraanalítica e interanalítica máximos fueron de entre el 3 y el 6%.

Reproducibilidad

Por lo que respecta a la reproducibilidad, en el presente estudio participaron dos evaluadores de la STE tridimensional experimentados. Todos los conjuntos de datos tridimensionales del VD fueron analizados de nuevo por el mismo investigador (con una separación entre los exámenes de al menos 8 semanas) y por un segundo investigador al que se ocultaron los datos de los pacientes. Los resultados de reproducibilidad de los parámetros derivados de la STE tridimensional del VI ya se han publicado con anterioridad por el presente grupo y las medias de las variabilidades intraobservador e interobservadores de los datos combinados fueron respectivamente: el $5 \pm 5\%$ y el $6 \pm 7\%$ para el LSt y el $6 \pm 6\%$ y el $8 \pm 9\%$ para el CSt^{21,24}.

Análisis estadístico

Las variables discretas se expresan en frecuencias y porcentajes. Se evaluó la normalidad de la distribución de las variables continuas (mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov) y se expresan en media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico], según corresponda. Se utilizó la prueba de la χ^2 y un análisis de la varianza de una vía (para las variables discretas y continuas respectivamente) para las comparaciones de los grupos de pacientes según los terciles de BNP (primer tercil, BNP < 86 ng/l; segundo tercil, BNP de 86 a 403; tercer tercil, BNP > 403 ng/l). Tras el análisis de la varianza, se determinaron las diferencias entre los correspondientes pares de grupos con una aplicación *post-hoc* de la prueba HSD (*honest significant difference*) de Tukey o la prueba de Games-Howell, según correspondiera, en función de la normalidad y la homogeneidad de la varianza de las variables en cada tercil. Las comparaciones de los pacientes con afectación cardiaca o sin ella se realizaron con la prueba de la t de Student para datos no emparejados. Después de la prueba de normalidad y la construcción de gráficos de dispersión de puntos para los pares de valores de las variables continuas, se evaluó la correlación entre ellas mediante los coeficientes de correlación de Pearson y la ρ de Spearman, según correspondiera. Para el examen más detallado de los parámetros de *strain* globales y regionales del VI, se utilizó un análisis de regresión logística multivariable simultáneo, utilizando la variable de *strain* global o regional del VI con la mayor asociación en el análisis univariable, junto con los criterios de BNP (≥ 88 ng/l) y troponina I ($\geq 0,1$ $\mu\text{g/l}$) de afectación cardiaca, con objeto de examinar su valor predictivo de afectación cardiaca. No se realizaron análisis multivariables de los parámetros de *strain* del VD debido al número de

participantes con datos analizables de estos parámetros. Las variabilidades intraobservador e interobservadores de los parámetros de la STE tridimensional del VD se calcularon mediante la diferencia absoluta del correspondiente par de determinaciones de los parámetros de mecánica miocárdica repetidas, expresada como porcentaje de su promedio. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp.; Armonk, New York, Estados Unidos).

RESULTADOS

Se realizó una ecocardiografía estándar y una STE tridimensional a 44 pacientes con diagnóstico de amiloidosis AL. Se excluyó del análisis del *strain* del VI a 4 pacientes por imposibilidad de realizar un rastreo exacto del movimiento del miocardio, y se excluyó del análisis del VD a 18 pacientes por imposibilidad de realizar un rastreo exacto del movimiento del miocardio del VD. Así pues, hubo 40 y 26 participantes que formaron las cohortes de pacientes con evaluaciones aceptables de VI y VD mediante ecografía estándar y STE tridimensional. Las variabilidades intraobservador e interobservadores obtenidas para los parámetros de mecánica miocárdica derivados de la STE tridimensional del VD fueron: LSt, el $5 \pm 4\%$ y el $6 \pm 5\%$; desplazamiento radial, el $7 \pm 5\%$

y el $8 \pm 7\%$. Las características clínicas de esta población en estudio se presentan en la [tabla 1](#).

Relaciones entre los parámetros ecocardiográficos y la concentración de péptido natriurético cerebral

En la [tabla 2](#) se presentan los parámetros de ecocardiografía estándar bidimensional y Doppler de todos los participantes en el estudio, y según cifras de BNP. De igual modo, en la [tabla 3](#) se presentan las diferencias significativas entre los terciles de BNP para todos los parámetros de mecánica miocárdica global y regional derivada de la STE tridimensional ([figura 1](#)).

Relaciones de las mecánicas miocárdicas ventriculares izquierda y derecha

En los 26 pacientes con evaluación de la STE tridimensional disponible tanto del VI como del VD, los valores de LSt global de VI y VD mostraron una correlación excelente ($r = 0,95$; $p < 0,001$), mientras que los demás parámetros mecánicos del miocardio globales de VI y VD mostraron una buena correlación (LSt del VI y desplazamiento radial del VD, $r = -0,80$; $p < 0,001$; CSt del VI y LSt de VD, $r = 0,78$; $p < 0,001$; CSt del VI y desplazamiento radial del VD, $r = -0,81$; $p < 0,001$).

Tabla 1

Características clínicas basales de los pacientes con amiloidosis y según concentración de péptido natriurético cerebral

Parámetro	Todos	Terciles de BNP			p ^a
		Primer tercil (< 86 ng/l)	Segundo tercil (86-403 ng/l)	Tercer tercil (> 403 ng/l)	
Pacientes (n)	40	13	14	13	
Edad (años)	63 ± 9	63 ± 9	62 ± 10	64 ± 9	0,8
Mujeres	16 (40)	5 (39)	7 (50)	4 (31)	0,6
Área de superficie corporal (m ²)	1,9 ± 0,2	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,2	1,8 ± 0,2	0,3
Frecuencia cardíaca (lpm)	80 ± 13	77 ± 11	80 ± 14	81 ± 13	0,7
Presión arterial sistólica (mmHg)	112 ± 18	122 ± 16	112 ± 14	101 ± 18 ^b	0,007
Presión arterial diastólica (mmHg)	69 ± 14	75 ± 12	66 ± 14	66 ± 13	0,1
Clase funcional de la NYHA ^c					
I/II	8 (27)/15 (50)	2 (40)/2 (40)	5 (42)/7 (58)	1 (8)/6 (46)	0,02 ^d
III/IV	7 (23)/0 (0)	1 (20)/0 (0)	0 (0)/0 (0)	6 (46)/0 (0)	0,02 ^d
Órganos afectados					
Corazón	30 (75)	5 (39)	12 (86)	13 (100)	0,01
Riñones	25 (63)	10 (77)	8 (57)	7 (54)	0,4
Hígado	7 (18)	2 (15)	3 (21)	2 (15)	0,9
Tracto gastrointestinal	11 (28)	3 (23)	4 (29)	4 (31)	0,9
Sistema nervioso periférico	8 (20)	1 (8)	3 (21)	4 (31)	0,3
Tejidos blandos	5 (13)	1 (8)	2 (14)	2 (15)	0,8
Pulmones	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (8)	0,4
Afección multiorgánica	25 (63)	6 (46)	10 (71)	9 (69)	0,3
BNP (ng/l)	196 [68-515]	43 [20-69]	196 [129-356] ^b	669 [505-1.177] ^{b,e}	< 0,001
Troponina I (ng/ml)	0,035 [$< 0,00001-0,098$]	0,00001 [$< 0,00001-0,035$]	0,04 [$< 0,00001-0,095$]	0,100 [0,045-0,455]	0,1
Estadio de amiloidosis AL (I/II/III)	21 (53)/9 (22)/10 (25)	13 (100)/0 (0)/0 (0)	8 (57)/3 (21)/3 (21)	0 (0)/6 (46)/7 (54)	—
Trasplante previo de células madre	5 (13)	3 (23)	2 (14)	0 (0)	0,2

AL: amiloidosis sistémica, en su variante de cadenas ligeras; BNP: péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Para las comparaciones de los diversos terciles de péptido natriurético cerebral.

^b Frente al primer tercil, $p < 0,05$.

^c Para los pacientes con afectación cardíaca (total, $n = 30$; primer tercil, $n = 5$; segundo tercil, $n = 12$; tercer tercil, $n = 13$).

^d Para las comparaciones de los diversos terciles de péptido natriurético cerebral según las agrupaciones de las clases funcionales de la New York Heart Association I y II y las clases funcionales de la New York Heart Association III y IV, dentro de cada tercil.

^e Frente al segundo tercil, $p < 0,05$.

Tabla 2

Parámetros ecocardiográficos estándar en el conjunto de pacientes con amiloidosis y según concentración de péptido natriurético cerebral en el momento de la evaluación clínica

Parámetro	Todos	Terciles de BNP			p ^a
		Primer tercil (< 86 ng/l)	Segundo tercil (86-403 ng/l)	Tercer tercil (> 403 ng/l)	
Pacientes (n)	40	13	14	13	
Dimensión telediastólica del VI (mm)	42 ± 6	43 ± 6	42 ± 6	42 ± 7	0,8
Dimensión telesistólica del VI (mm)	27 ± 5	26 ± 4	27 ± 5	28 ± 6	0,4
Grosor anteroseptal (mm)	14 ± 4	11 ± 2	14 ± 2 ^b	17 ± 4 ^{b,c}	< 0,001
Grosor inferolateral (mm)	12 ± 3	10 ± 2	12 ± 2 ^b	14 ± 3 ^b	< 0,001
Índice de volumen telediastólico del VI (ml/m ²)	65 ± 14	62 ± 10	64 ± 13	68 ± 17	0,5
Índice de volumen telesistólico del VI (ml/m ²)	30 [26-37]	27 [24-30]	30 [26-37]	35 [30-49] ^b	0,004
Fracción de eyección (mmHg)	50 [45-59]	60 [55-60]	50 [45-55] ^b	40 [35-48] ^{b,c}	< 0,001
Índice de volumen de la AI (ml/m ²)	48 ± 12	41 ± 10	44 ± 10	59 ± 9 ^{b,c}	< 0,001
Velocidad de onda E de flujo mitral (m/s)	0,85 ± 0,23	0,75 ± 0,16	0,94 ± 0,27	0,86 ± 0,22	0,09
Velocidad de onda A de flujo mitral (m/s)	0,67 ± 0,29	0,82 ± 0,29	0,64 ± 0,27	0,47 ± 0,20 ^b	0,03
Cociente E/A	1,1 [0,9-2,1]	1,0 [0,8-1,1]	1,4 [0,9-2,4]	2,3 [1,2-2,7] ^b	0,007
Tiempo de desaceleración de la onda E (ms)	129 [117-158]	129 [106-175]	142 [120-164]	134 [118-161]	0,8
Velocidad de onda A de flujo de la VP (m/s)	0,23 [0,17-0,29]	0,24 [0,22-0,29]	0,24 [0,15-0,30]	0,18 [0,17-0,23]	0,4
Velocidad E' del anillo mitral lateral (m/s)	0,07 ± 0,03	0,09 ± 0,03	0,06 ± 0,02 ^b	0,05 ± 0,03 ^b	0,005
Velocidad E' del anillo mitral septal (m/s)	0,05 [0,03-0,06]	0,07 [0,05-0,08]	0,05 [0,04-0,05] ^b	0,03 [0,02-0,04] ^b	< 0,001
Cociente E/E' lateral	12 [9-20]	7 [6-12]	15 [10-22]	13 [10-28]	0,05
Cociente E/E' septal	17 [11-26]	11 [9-14]	18 [16-28] ^b	24 [16-34]	0,02

AI: aurícula izquierda; BNP: péptido natriurético cerebral; VI: ventrículo izquierdo; VP: vena pulmonar.

^a Para las comparaciones de los diversos terciles de péptido natriurético cerebral.

^b Frente al primer tercil, p < 0,05.

^c Frente al segundo tercil, p < 0,05.

En la **tabla 4** se presentan los resultados de los análisis del *strain* del VI y el VD en los participantes con y sin afectación cardiaca. Los valores de LSt y CSt globales del VI presentaron una reducción significativa en los pacientes con afectación cardiaca, debido principalmente a la alteración de los segmentos basales. Así pues, la media de la diferencia absoluta de los valores basales de LSt y CSt de los pacientes con y sin afectación cardiaca fue del 9 y el 7% respectivamente. Esto constituye una reducción relativa de los valores basales de LSt y CSt a causa de la afectación cardiaca de alrededor de un 50 y un 25% respectivamente, lo cual indica que el

principal deterioro de la deformación asociada a afectación cardiaca al nivel basal se producía en la dirección longitudinal. Tanto el LSt global como el desplazamiento radial del VD se redujeron también en los pacientes con afectación cardiaca (**figura 2**), aunque el LSt mostró una diferencia media significativamente mayor entre los pacientes con y sin afectación cardiaca (9%). En el análisis multivariable, las tres variables candidatas preespecificadas fueron el LSt global del VI (es decir, el *strain* global o regional del VI que tenía la máxima asociación en el análisis univariable), la presencia de afectación cardiaca según valores de

Tabla 3

Parámetros derivados de la ecocardiografía *speckle tracking* tridimensional en el conjunto de los pacientes con amiloidosis y según concentración de péptido natriurético cerebral en el momento de la evaluación clínica

Parámetro	Todos	Terciles de BNP			p ^a
		Primer tercil (< 86 ng/l)	Segundo tercil (86-403 ng/l)	Tercer tercil (> 403 ng/l)	
Pacientes (n)	40	13	14	13	
<i>Strain</i> longitudinal global del VI	-11 ± 5	-16 ± 2	-11 ± 4 ^b	-7 ± 3 ^{b,c}	< 0,001
<i>Strain</i> longitudinal basal del VI	-1 ± 7	-17 ± 6	-14 ± 6 ^b	-6 ± 4 ^b	< 0,001
<i>Strain</i> longitudinal medio del VI	-10 ± 4	-14 ± 3	-12 ± 4 ^b	-6 ± 3 ^{b,c}	< 0,001
<i>Strain</i> longitudinal apical del VI	-13 ± 5	-17 ± 4	-12 ± 4 ^b	-10 ± 4 ^b	< 0,001
<i>Strain</i> circunferencial global del VI	-26 ± 6	-29 ± 3	-27 ± 4	-21 ± 5 ^{b,c}	< 0,001
<i>Strain</i> circunferencial basal del VI	-19 ± 6	-24 ± 4	-19 ± 6 ^b	-15 ± 4 ^b	< 0,001
<i>Strain</i> circunferencial medio del VI	-28 ± 6	-32 ± 4	-29 ± 5	-23 ± 6 ^{b,c}	< 0,001
<i>Strain</i> circunferencial apical del VI	-31 ± 7	-33 ± 5	-33 ± 6	-25 ± 8 ^{b,c}	0,003
<i>Strain</i> longitudinal global del VD ^d	-11 ± 5	-17 ± 3	-10 ± 4 ^b	-8 ± 3 ^b	0,001
Desplazamiento radial global del VD (mm) ^d	2,9 ± 0,9	3,9 ± 0,6	3,0 ± 0,8	2,4 ± 0,7 ^b	< 0,001

BNP: péptido natriurético cerebral; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho.

^a Para las comparaciones de los diversos terciles de péptido natriurético cerebral.

^b Frente al primer tercil, p < 0,05.

^c Frente al segundo tercil, p < 0,05.

^d Para el *strain* longitudinal global y el desplazamiento radial del ventrículo derecho, el número de pacientes de cada grupo fue: total, n = 26; primer tercil, n = 6; segundo tercil, n = 8; tercer tercil, n = 12.

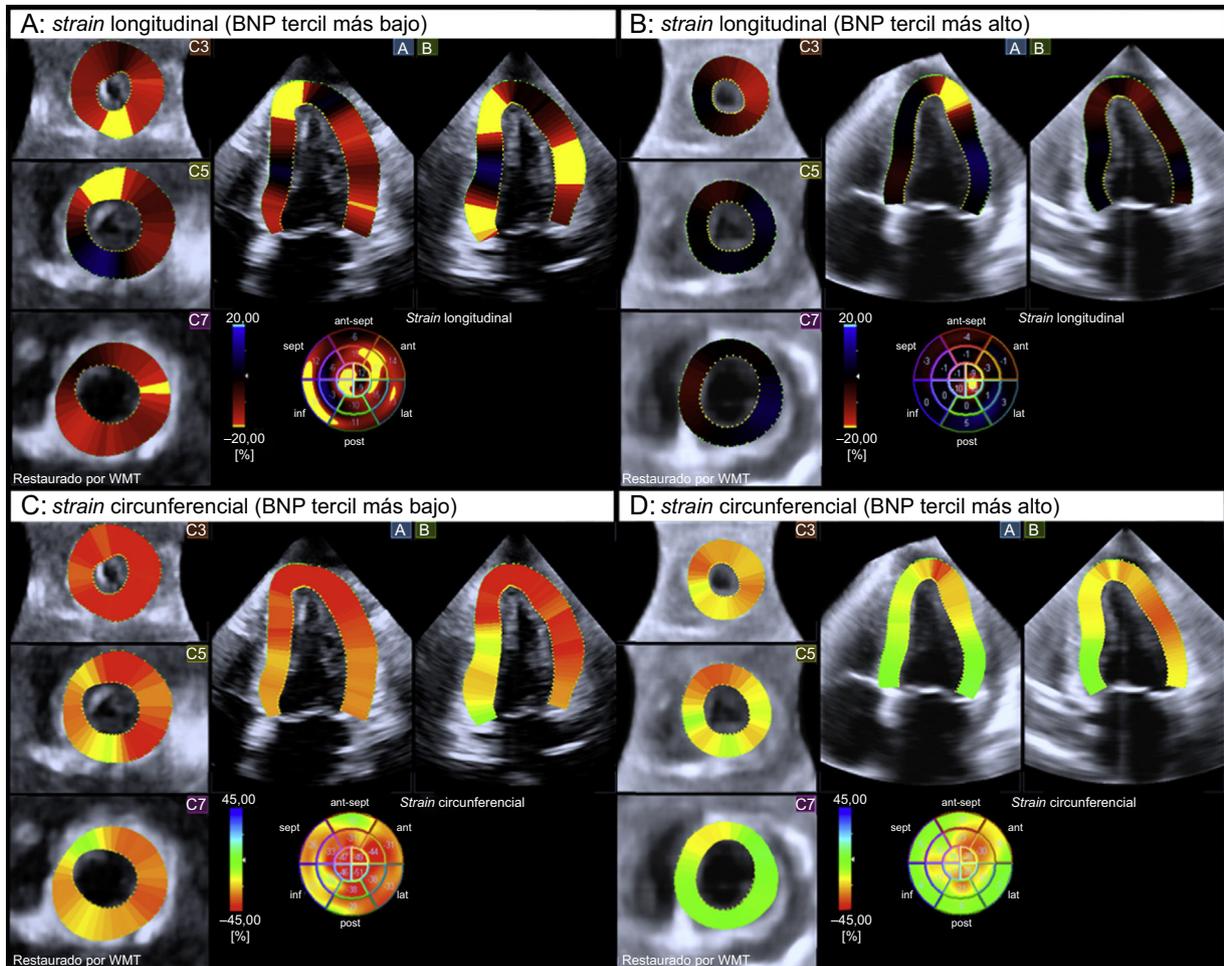


Figura 1. Ecocardiografía *speckle tracking* tridimensional con codificación por colores que muestra el *strain* longitudinal global y el *strain* circunferencial telesistólicos del ventrículo izquierdo, en 2 pacientes con péptido natriurético cerebral situado en el tercil más bajo (A y C) y en el tercil más alto (B y D). Obsérvese la alteración significativa de la mecánica del miocardio en el ventrículo izquierdo en el paciente del tercil más alto de péptido natriurético cerebral (B y D) según el código de colores. BNP: péptido natriurético cerebral; WMT: Wall Motion Tracking. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

BNP (≥ 88 ng/l) y la presencia de afectación cardiaca según cifras de troponina I ($\geq 0,1$ $\mu\text{g/l}$). El valor de LSt global del VI se asoció a la presencia de afectación cardiaca independientemente de los criterios de amiloidosis cardiaca del BNP y troponina I (*odds ratio* = 1,6; intervalo de confianza del 95%, 1,04-2,37; $p = 0,03$).

Tabla 4

Parámetros derivados de la ecocardiografía *speckle tracking* tridimensional en pacientes con amiloidosis con o sin afectación cardiaca

Parámetro	Sin AC	Con AC	p
Pacientes (n)	10	30	
Strain longitudinal global del VI (%)	-16 ± 2	-9 ± 4	$< 0,001$
Strain longitudinal basal del VI (%)	-18 ± 5	-9 ± 6	$< 0,001$
Strain longitudinal medio del VI (%)	-14 ± 3	-9 ± 4	0,001
Strain longitudinal apical del VI (%)	-17 ± 4	-11 ± 4	$< 0,001$
Strain circunferencial global del VI (%)	-29 ± 4	-24 ± 6	0,01
Strain circunferencial basal del VI (%)	-24 ± 5	-18 ± 6	0,002
Strain circunferencial medio del VI (%)	-31 ± 4	-27 ± 7	0,05
Strain circunferencial apical del VI (%)	-32 ± 4	-30 ± 8	0,4
Strain longitudinal global del VD (%) [*]	-17 ± 3	-9 ± 3	$< 0,001$
Desplazamiento radial global del VD (%) [*]	$3,8 \pm 0,6$	$2,7 \pm 0,8$	0,002

AC: afectación cardiaca; VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho.

^{*} Para el *strain* longitudinal global y el desplazamiento radial del ventrículo derecho, el número de pacientes de cada grupo fue: sin afectación cardiaca, $n = 6$; con afectación cardiaca, $n = 20$.

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en el que se analizan conjuntamente los parámetros de mecánica miocárdica del VI y el VD mediante STE tridimensional; además, en este estudio se evaluaron también las relaciones entre la mecánica del miocardio y la concentración de BNP circulante y la afectación cardiaca. El presente trabajo aporta una perspectiva de interés respecto a la función miocárdica de los pacientes con amiloidosis AL evaluados mediante STE tridimensional: a) los valores de la mecánica miocárdica del VI y el VD presentan una alteración creciente a medida que aumentan los BNP; b) el deterioro funcional del VD y el VI parece tener un comportamiento paralelo, según indican las relaciones lineales observadas entre los parámetros mecánicos del miocardio, y c) la reducción significativa del LSt es un marcador de afectación cardiaca, aparte de los valores de BNP y de troponina I circulantes.

Se ha observado que la proteína natriurética cerebral es un instrumento diagnóstico y pronóstico relevante en la amiloidosis AL^{1,8}. Probablemente sea un marcador de la toxicidad miocárdica asociada al amiloide y el deterioro funcional de los miocitos debido al depósito de amiloide²⁵. Estos dos mecanismos del daño miocárdico pueden determinar alteraciones de la mecánica miocárdica del VI y el VD^{11,12} que pueden medirse con la STE¹³⁻¹⁵. Así pues, a medida que ambos ventrículos liberan BNP debido a la toxicidad de las cadenas ligeras y el depósito de amiloide, la deformación miocárdica se ve afectada proporcionalmente, tal

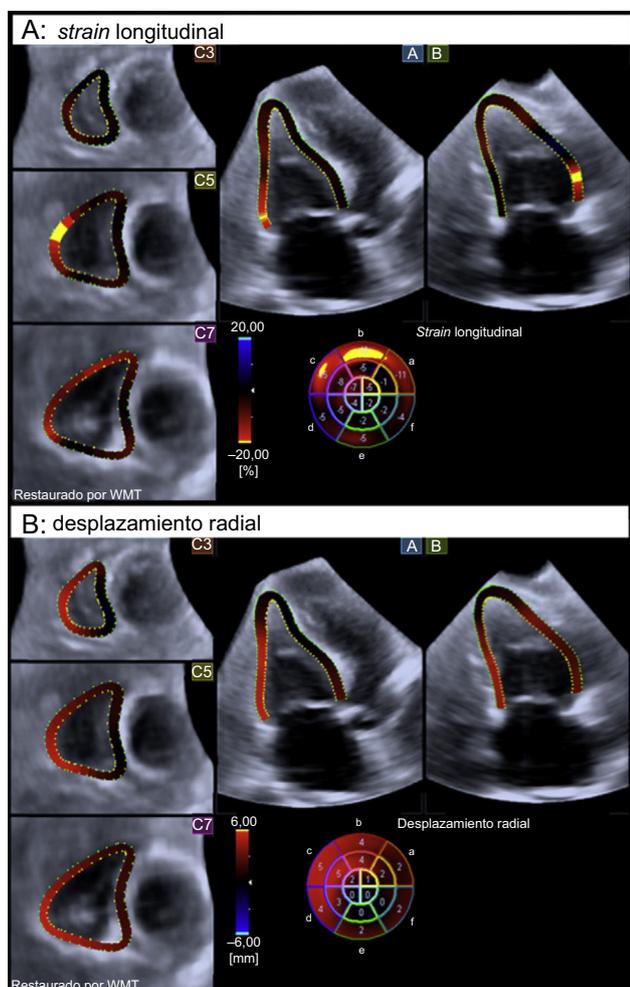


Figura 2. Ecocardiografía *speckle tracking* tridimensional con código de colores que muestra el *strain* longitudinal global (A) y el desplazamiento radial (B) telesistólicos del ventrículo derecho en un paciente con afectación cardiaca. Obsérvese la alteración significativa de la mecánica del miocardio del ventrículo derecho, según el código de colores. WMT: *Wall Motion Tracking*. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

como indica su asociación con el biomarcador (tabla 3). Se realizó también un análisis *post-hoc* de las relaciones entre los terciles de troponina I y la mecánica miocárdica (consultese la información sobre los análisis de la troponina I en el [material suplementario](#)). Los resultados de este análisis ([material suplementario](#)) fueron coherentes con la relación demostrada con el BNP, de tal manera que la mecánica miocárdica del VI y el VD se alteraba de manera creciente a medida que aumentaban los valores de troponina I. Sin embargo, las desviaciones estándares correspondientes a los valores medios de *strain* y de desplazamiento en los diversos terciles de troponina I fueron superiores a las observadas en el BNP. Teniendo en cuenta estos datos, el BNP parece diferenciar mejor estos diversos grados de deterioro de la mecánica miocárdica. A este respecto, está justificada una comparación de los valores de BNP con los del parámetro relativamente novedoso de la troponina de alta sensibilidad³.

Se ha demostrado que la función circunferencial, derivada principalmente del acortamiento de las fibras musculares epicárdicas, facilita el mantenimiento de la función sistólica en diferentes trastornos cardiovasculares con la máxima afectación de las fibras musculares endocárdicas²⁴. En el presente trabajo, tanto las funciones longitudinales como las circunferenciales se vieron alteradas cuando había afectación cardiaca (tabla 4), lo que probablemente esté relacionado con el depósito de amiloide transmurales por todo el miocardio del VI. Sin embargo, el deterioro

del acortamiento circunferencial fue menor que el del acortamiento longitudinal, por lo que el primero podría representar un vector menos sensible de la deformación, similar a lo que ocurre en otros trastornos, en respuesta a un daño concreto (hemodinámico, isquémico, estructural o tóxico) experimentado por el miocardio²⁴. Es de destacar también que la alteración de la mecánica miocárdica, tanto en el acortamiento longitudinal como en el circunferencial, tuvo su máxima intensidad en los segmentos basales del VI (tabla 4); estos resultados concuerdan con observaciones previamente realizadas respecto al LSt regional en la amiloidosis de cadenas ligeras²⁶. Aunque este estudio no se diseñó para esclarecer aspectos relativos a la disfunción sistólica global y regional del VI en la amiloidosis, es un trabajo generador de hipótesis en cuanto al potencial diagnóstico e incluso pronóstico de estas observaciones.

La evaluación de la afectación del miocardio del VD en la amiloidosis AL es escasa y resulta difícil en comparación con la evaluación ecocardiográfica del grosor de la pared del VI como criterio de la afectación cardiaca^{17,18}. Hay controversia respecto a la evolución temporal del deterioro funcional del VD, y mientras que algunos autores han descrito disfunción del VD en las fases iniciales del trastorno²⁷, otros señalan que esta se produce más tarde que el depósito de amiloide en el VI²⁸. No obstante, parece haber coincidencia en que la disfunción del VD no puede explicarse solo por el depósito de amiloide y en que la interdependencia hemodinámica e histológica del VD y el VI desempeña un papel importante en la función del VD^{18,28}. El presente estudio indica que el deterioro funcional sistólico del VD va en paralelo con el del VI, tanto en su acortamiento longitudinal (LSt del VD) como en su movimiento miocárdico hacia el interior (desplazamiento radial del VD). Sea cual fuere el mecanismo subyacente, el examen de detección de la disfunción del VD debe formar parte de la evaluación ecocardiográfica en la amiloidosis AL^{17,18}. La evaluación de una estructura geoméricamente compleja como la del VD mediante la mecánica miocárdica derivada de la STE tridimensional puede aportar nuevas perspectivas respecto a la evolución temporal y el grado de deterioro funcional del VD en la amiloidosis AL.

A pesar de la bibliografía existente sobre las funciones diagnóstica y pronóstica de los péptidos natriuréticos y las troponinas en la amiloidosis AL, la naturaleza dinámica de los biomarcadores circulantes debe tenerse en cuenta al evaluar la afectación cardiaca. Así pues, el aumento de los péptidos natriuréticos o las troponinas puede usarse como marcador de la afectación cardiaca en un determinado momento de la evolución de la enfermedad, pero después del tratamiento o la estabilización del paciente, las concentraciones circulantes del mismo biomarcador pueden volver a valores normales o inferiores. Esto podría explicar por qué el deterioro del LSt del VI se asoció a la afectación cardiaca de manera independiente de los valores de BNP y troponina I en esta cohorte de pacientes, dadas las diferencias existentes en el estadio de la enfermedad en el momento de la evaluación. En otras publicaciones se ha consignado una reducción del valor pronóstico de las concentraciones de biomarcadores circulantes después de la aplicación de estrategias de tratamiento en la amiloidosis AL²⁹. En consecuencia, la hipótesis de un mayor potencial diagnóstico y pronóstico de la determinación del acortamiento longitudinal a lo largo de todo el curso de la enfermedad, y no solo antes de iniciar el tratamiento, es algo que requerirá mayor investigación.

Limitaciones

Una de las limitaciones de este estudio es su pequeño tamaño muestral, en especial por lo que respecta a la mecánica miocárdica del VD. Además, la potencia estadística del análisis de regresión logística relativo al VI podría ser baja para detectar otras asociaciones independientes con la afectación cardiaca, es decir,

los valores de BNP o troponina I; se debe seguir considerando a estos biomarcadores como posibles instrumentos para detectar afectación cardíaca. No obstante, el análisis del VI mediante la STE tridimensional produjo unos resultados que concuerdan con las observaciones previas y son coherentes con el conocimiento general derivado de la bibliografía existente. Aunque la viabilidad del análisis de STE tridimensional del VI fue del 90% (40 de 44), que es un porcentaje bastante alto y probablemente se deba a la buena interfase endocárdica ecográfica entre tejido y sangre en los casos de amiloidosis, la del análisis de STE tridimensional del VD llegó tan solo al 59% (26 de 44). Una razón probable de esta limitación es el uso de un programa informático no dedicado al análisis de la STE tridimensional del VD y la posición anterior del VD detrás del esternón, lo cual puede implicar limitaciones técnicas en la obtención de las imágenes.

CONCLUSIONES

El presente trabajo aporta una perspectiva de interés respecto a la función miocárdica de los pacientes con amiloidosis AL evaluados mediante STE tridimensional. Los parámetros de mecánica miocárdica del VI y el VD derivados de la STE tridimensional, que parecen tener un comportamiento paralelo, se ven alterados de manera creciente a medida que aumentan los valores de BNP. De entre los parámetros de la mecánica miocárdica del VI, el LSt global parece tener una asociación intensa con la afectación cardíaca, más allá de los biomarcadores circulantes como BNP y troponina I.

FINANCIACIÓN

J.A. Urbano-Moral ha recibido una subvención de investigación de la Fundación Alfonso Martín Escudero (Madrid, España).

CONFLICTO DE INTERESES

N.G. Pandian ha recibido pagos por conferencias de Toshiba Medical Systems. El *Cardiovascular Imaging and Hemodynamic Laboratory* del *Tufts Medical Center* ha recibido subvenciones de equipamiento de Toshiba Medical Systems (Tustin, California, Estados Unidos).

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.recesp.2015.01.011.

BIBLIOGRAFÍA

- Palladini G, Campana C, Klersy C, Balduini A, Vadacca G, Perfetti V, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation*. 2003;107:2440-5.
- Rapezzi C, Merlini G, Quarta CC, Riva L, Longhi S, Leone O, et al. Systemic cardiac amyloidosis: disease profiles and clinical courses of the 3 main types. *Circulation*. 2009;120:1203-12.
- Kristen AV, Giannitsis E, Lehrke S, Hegenbart U, Konstandin M, Lindenmaier D, et al. Assessment of disease severity and outcome in patients with systemic light-chain amyloidosis by the high-sensitivity troponin T assay. *Blood*. 2010;116:2455-61.
- Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:287-94.
- Lebovic D, Hoffman J, Levine BM, Hassoun H, Landau H, Goldsmith Y, et al. Predictors of survival in patients with systemic light-chain amyloidosis and cardiac involvement initially ineligible for stem cell transplantation and treated with oral melphalan and dexamethasone. *Br J Haematol*. 2008;143:369-73.
- Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, Fermand JP, Hazenberg BP, Hawkins PN, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18-22 April 2004. *Am J Hematol*. 2005;79:319-28.
- Tuñón J, Oliva-Encabo R, Cortés M. Diagnóstico de amiloidosis cardíaca por lesiones cutáneas. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:666.
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004;22:3751-7.
- Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, et al. Mecánica ventricular izquierda normal mediante ecocardiografía *speckle tracking* bidimensional. Valores de referencia para adultos sanos. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:651-8.
- Tadic M, Ilic S, Cuspidi C, Kocijancic V, Celic V. Prediabetes, diabetes y deformación del corazón izquierdo. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:1062-4.
- Bellavia D, Pellikka PA, Al-Zahrani GB, Abraham TP, Dispenzieri A, Miyazaki C, et al. Independent predictors of survival in primary systemic (AL) amyloidosis, including cardiac biomarkers and left ventricular strain imaging: an observational cohort study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:643-52.
- Koyama J, Ray-Sequin PA, Falk RH. Longitudinal myocardial function assessed by tissue velocity, strain, and strain rate tissue Doppler echocardiography in patients with AL (primary) cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2003;107:2446-52.
- Porciani MC, Cappelli F, Perfetto F, Ciaccheri M, Castelli G, Ricceri I, et al. Rotational mechanics of the left ventricle in AL amyloidosis. *Echocardiography*. 2010;27:1061-8.
- Park SJ, Miyazaki C, Bruce CJ, Ommen S, Miller FA, Oh JK. Left ventricular torsion by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with diastolic dysfunction and normal ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:1129-37.
- Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Donnell RO, Leon AR, Felner JM, et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography. *Am J Cardiol*. 2009;103:411-5.
- Urbano-Moral JA, Patel AR, Maron MS, Arias-Godinez JA, Pandian NG. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: methodological aspects and clinical potential. *Echocardiography*. 2012;29:997-1010.
- Patel AR, Dubrey SW, Mendes LA, Skinner M, Cupples A, Falk RH, et al. Right ventricular dilation in primary amyloidosis: an independent predictor of survival. *Am J Cardiol*. 1997;80:486-92.
- Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, Perlini S, Attanà P, Moggi Pignone A, et al. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:416-22.
- Picard MH, Adams D, Bierig SM, Dent JM, Douglas PS, Gillam LD, et al. American Society of Echocardiography recommendations for quality echocardiography laboratory operations; American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:1-10.
- Jasaityte R, Heyde B, D'hooge J. Current state of three-dimensional myocardial strain estimation using echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:15-28.
- Urbano-Moral JA, Arias-Godinez JA, Ahmad R, Malik R, Kiernan MS, DeNofrio D, et al. Evaluation of myocardial mechanics with three-dimensional speckle tracking echocardiography in heart transplant recipients: comparison with two-dimensional speckle tracking and relationship with clinical variables. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:1167-73.
- Nesser HJ, Mor-Avi V, Gorissen W, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, et al. Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking: comparison with MRI. *Eur Heart J*. 2009;30:1565-73.
- Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation*. 2008;117:1436-48.
- Urbano-Moral JA, Rowin EJ, Maron MS, Crean A, Pandian NG. Investigation of global and regional myocardial mechanics with 3-dimensional speckle tracking echocardiography and relations to hypertrophy and fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:11-9.
- 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? *Am J Cardiol*. 2005;96:982-4.
- Koyama J, Falk RH. Prognostic significance of strain Doppler imaging in light-chain amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:333-42.
- Kim WH, Otsuji Y, Yuasa T, Minagoe S, Seward JB, Tei C. Evaluation of right ventricular dysfunction in patients with cardiac amyloidosis using Tei index. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17:45-9.
- Ghio S, Perlini S, Palladini G, Marsan NA, Faggiano G, Vezzoli M, et al. Importance of the echocardiographic evaluation of right ventricular function in patients with AL amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:808-13.
- Buss SJ, Emami M, Mereles D, Korosoglou G, Kristen AV, Voss A, et al. Longitudinal left ventricular function for prediction of survival in systemic light-chain amyloidosis: incremental value compared with clinical and biochemical markers. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:1067-76.