

Journal Pre-proof

Prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtirretina en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada: estudio PRACTICA

Pablo García-Pavía José Manuel García-Pinilla Ainara Lozano-Bahamonde Sergi Yun Antonio García-Quintana Juan José Gavira-Gómez Miguel Ángel Aibar-Arregui Gonzalo Barge-Caballero Julio Núñez Villota Laura Bernal Patricia Tarilonte



PII: S0300-8932(24)00281-1

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.recesp.2024.07.008>

Reference: RECESP 102378

To appear in: *Revista Española de Cardiología*

Received Date: 30 April 2024

Accepted Date: 16 July 2024

Please cite this article as: García-Pavía P, Manuel García-Pinilla J, Lozano-Bahamonde A, Yun S, García-Quintana A, Gavira-Gómez JJ, Aibar-Arregui M, Barge-Caballero G, Villota JN, Bernal L, Tarilonte P, Prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtirretina en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada: estudio PRACTICA, *Revista Española de Cardiología* (2024), doi: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2024.07.008>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

REC 102378

Artículo original

Prevalencia de amiloidosis cardiaca por transtirretina en pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección conservada: estudio PRACTICA

Pablo GARCÍA-PAVÍA,^{a,b,c} José Manuel GARCÍA-PINILLA,^{b,d} Ainara LOZANO-BAHAMONDE,^e Sergi YUN,^{b,f} Antonio GARCÍA-QUINTANA,^e Juan José GAVIRA-GÓMEZ,^h Miguel Ángel AIBAR-ARREGUI,ⁱ Gonzalo BARGE-CABALLERO,^{b,j} Julio NÚÑEZ VILLOTA,^k Laura BERNAL,^l and Patricia TARILONTE^{l,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Instituto de Investigación Sanitaria Puerta de Hierro-Segovia de Arana (IDIPHISA), Madrid, Spain

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Spain

^cCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, Spain

^dServicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina (IBIMA Plataforma BIONAND), Universidad de Málaga, Málaga, Spain

^eUnidad de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Basurto, Bilbao, Vizcaya, Spain

^fBio-Heart, grupo de investigación en enfermedades cardiovasculares, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^gServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, Spain

^hServicio de Cardiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, Spain

ⁱServicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS-A), Zaragoza, Spain

^jUnidad de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, A Coruña, Spain

García-Pavía P, et al. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study. Rev Esp Cardiol. 2024

^kServicio de Cardiología, Hospital Clínic Universitari, INCLIVA, Universitat de València, Valencia, Spain

^lPfizer España S.L.U., Alcobendas, Madrid, Spain

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: patricia.tarilonte@pfizer.com (P. Tarilonte).

RESUMEN

Introducción y objetivos: La amiloidosis cardiaca por transtirretina (ATTR-AC) es una causa frecuente de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc). El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de ATTR-AC en pacientes con IC-FEc en un estudio multicéntrico nacional.

Métodos: Se estudió a pacientes consecutivos ambulatorios u hospitalizados de edad ≥ 50 años con IC-FEc e hipertrofia ventricular izquierda ≥ 12 mm en 20 hospitales españoles. Se inició el cribado de amiloidosis cardiaca según la práctica clínica habitual de cada centro; el análisis de las gammagrafías positivas fue centralizado.

Resultados: Se incluyó a 422 pacientes, de los que fueron evaluados para amiloidosis cardiaca 387. Se diagnosticó de ATTR-AC a 65 pacientes (16,8%), ninguno menor de 75 años. Esta prevalencia aumentaba con la edad. De ellos, el 60% eran varones, con una media de edad de $85,3 \pm 5,2$ años, una media de fracción de eyección del ventrículo izquierdo del $60,3 \pm 7,6\%$ y una mediana de grosor máximo de la pared de $17,2$ [12-25] mm. La mayoría estaba en clase funcional II (48,4%) o III (46,8%) de la *New York Heart Association*. Además de ser mayores que los pacientes sin ATTR-AC, presentaban cifras de NT-proBNP más altas (mediana, 3.801 [2.266-7.132] frente a 2.391 [1.141-4.796] pg/ml; $p = 0,003$). No hubo diferencias significativas en la prevalencia de ATTR-AC en función del sexo (el 19,7% en varones y el 13,8% en mujeres; $p = 0,085$). Un $\sim 7\%$ (4/56) de los pacientes mostraron una variante patogénica (ATTRv).

Conclusiones: Este estudio multicéntrico nacional halló una prevalencia del 16,8%, lo que confirma que la ATTR-AC contribuye significativamente a la IC-FEc en varones y mujeres con hipertrofia ventricular izquierda y más de 75 años.

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Hipertrofia del ventrículo izquierdo

Fracción de eyección conservada

Prevalencia

Amiloidosis cardiaca

Transtirretina

Amiloidosis cardiaca por transtirretina

Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study

Abstract

Introduction and objectives Transthyretin cardiac amyloidosis (ATTR-CA) is a frequent cause of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). This study sought to determine the prevalence of ATTR-CA among HFpEF patients in a multicenter nationwide study.

Methods Consecutive ambulatory or hospitalized patients aged ≥ 50 years with HFpEF and left ventricle hypertrophy ≥ 12 mm were studied at 20 Spanish hospitals. Screening for cardiac amyloidosis was initiated according to the usual clinical practice of each center. Positive scintigraphs were centrally analyzed.

Results 422 patients were included, of whom 387 underwent further screening for cardiac amyloidosis. A total of 65 patients (16.8%) were diagnosed with ATTR-CA, none below 75 years. There was an increase of prevalence with age. Of them, 60% were male, with a mean age of 85.3 ± 5.2 years, mean left ventricle ejection fraction of $60.3 \pm 7.6\%$ and a mean maximum left ventricle wall thickness of 17.2 [12-25] mm. Most of the patients were New York Heart Association class II (48.4%) or III (46.8%). Besides being older than non-ATTR-CA patients, ATTR-CA patients had higher median NT-proBNP levels (3801 [2266-7132] vs 2391 [1141-4796] pg/mL; $P = .003$). There was no statistical difference in the prevalence of ATTR-CA by sex (19.7% for men and 13.8% for women, $P = .085$). A ~7% (4/56) of the patients exhibited a genetic variant (ATTRv).

Conclusions This multicenter nationwide study found a prevalence of 16.8%, confirming that ATTR-CA is a significant contributor to HFpEF in male and female patients with left ventricle hypertrophy and more than 75 years.

Keywords: Heart failure; Left ventricular hypertrophy; Preserved ejection fraction; Prevalence; Cardiac amyloidosis; Transthyretin; Transthyretin cardiac amyloidosis

Abreviaturas

AC: amiloidosis cardiaca

ATTR-AC: amiloidosis cardiaca por transtirretina

HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo

IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

NYHA: *New York Heart Association*

Journal Pre-proof

INTRODUCCIÓN

La amiloidosis cardiaca (AC) es una enfermedad mortal causada por el depósito de fibras de amiloide en el corazón que da lugar a una miocardiopatía restrictiva infiltrante¹. Más del 98% de los casos de AC se deben a la amiloidosis por depósito de fibrillas de cadenas ligeras de inmunoglobulina (AL) o a amiloidosis por transtirretina (ATTR)². Los signos y síntomas de estas etiologías son similares, pero las supervivencias difieren: la mediana de supervivencia en la ATTR-AC es de aproximadamente 4 años, mientras que puede ser inferior a los 6 meses en la AL no tratada³.

Uno de los principales problemas de la AC es su diagnóstico tardío, que tiene una relación directa con la supervivencia del paciente⁴. Esto se debe en gran parte a que esta enfermedad se asemeja a otras formas más frecuentes de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), como la miocardiopatía hipertrófica o hipertensiva⁵. El diagnóstico correcto de estos pacientes es indispensable, puesto que su supervivencia es menos favorable que la de los pacientes con otras miocardiopatías⁶. Se sabe que la ATTR-AC supone una gran carga para los sistemas de asistencia sanitaria. Los pacientes con esta enfermedad tienen más visitas de asistencia de día y un mayor número de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (IC) que los pacientes con IC sin ATTR-AC⁷. Sin embargo, un diagnóstico correcto de la ATTR-AC aumenta la supervivencia y reduce las hospitalizaciones cardiovasculares, a la vez que proporciona ahorros para el sistema nacional de salud en comparación con la falta de diagnóstico⁸.

En una publicación de varios centros de referencia de Italia se ha puesto de manifiesto que la mitad de los diagnósticos de ATTR-AC de tipo natural o *wild-type* (ATTRwt-AC) se realizaron en el contexto de una IC⁹. Uno de los fenotipos clínicos más frecuentes de la ATTR-AC es la IC con fracción de eyección conservada (IC-FEc)^{1,9}. El diagnóstico de esta entidad ha aumentado a lo largo del tiempo¹⁰. En 2021, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) resaltó la importancia de identificar las causas subyacentes de la IC-FEc y recomendó tener en cuenta la posibilidad de la AC en su diagnóstico diferencial¹¹.

Se ha descrito que la prevalencia de la ATTR-AC es de entre el 5 y el 20% de los pacientes con IC-FEc en varios estudios unicéntricos que aplicaron diversidad de edades, definiciones de la fracción de eyección y umbrales de grosor de la pared del ventrículo izquierdo (VI)¹²⁻¹⁷. El primer estudio prospectivo multicéntrico de la prevalencia de la ATTR-AC en pacientes de edad avanzada con IC y cualquier valor de fracción de eyección se publicó en 2023¹⁸. No hay estudios multicéntricos en los que se haya evaluado la prevalencia de la ATTR-AC en pacientes con IC-FEc, definida por la fracción de eyección $\geq 50\%$ y el umbral de sospecha de AC actualmente recomendado para el grosor de la pared del VI (≥ 12 mm).

El objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia de la ATTR-AC en pacientes con IC-FEc ($\geq 50\%$) e HVI ≥ 12 mm por medio de un estudio prospectivo de ámbito nacional en España, que se llevó a cabo principalmente en servicios de cardiología.

MÉTODOS

El estudio PRACTICA es un estudio epidemiológico, multicéntrico, transversal, sin intervención, llevado a cabo en unidades de IC de 20 hospitales españoles distribuidos en 16 regiones de España, a fin de garantizar una buena representación de ámbito nacional. En estos 20 hospitales, participaron en el estudio 17 servicios de cardiología y 8 de medicina interna (en 5 centros participaron ambos

servicios). Se siguieron los principios de la Declaración de Helsinki. El protocolo del estudio, las enmiendas al protocolo y el documento de consentimiento informado fueron examinados y aprobados por comités de ética de investigación clínica independientes en cada uno de los centros participantes. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la inclusión en el estudio.

Población del estudio

En este estudio se incluyó a pacientes ambulatorios u hospitalizados de edad ≥ 50 años con IC-FEC e HVI ≥ 12 mm, a quienes se incluyó consecutivamente entre diciembre de 2018 y mayo de 2021. Los centros participantes y los investigadores principales se indican en la tabla 1 del material adicional.

Los criterios de inclusión fueron: varones y mujeres de edad ≥ 50 años; diagnóstico de IC-FEC según los criterios de la ESC en el momento de inicio del estudio¹⁹, definidos por una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 50\%$, altas concentraciones de péptidos natriuréticos (BNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml) y una cardiopatía estructural relevante (HVI, agrandamiento de la aurícula izquierda) o disfunción diastólica; al menos 1 ingreso previo por IC en los últimos 24 meses y signos de HVI ≥ 12 mm en la ecocardiografía.

Los criterios de exclusión fueron la presencia o los antecedentes de enfermedad coronaria significativa en al menos 1 arteria coronaria principal, la presencia o los antecedentes de una valvulopatía significativa, un diagnóstico confirmado del origen de la miocardiopatía hipertrófica o una miocardiopatía restrictiva distinta de la AC (miocardiopatía con una variante génica confirmada, mieloma, enfermedad de Fabry, sarcoidosis, cualquier tipo de amiloidosis, etc.) y la retirada del consentimiento informado.

Protocolo

La información sobre los pacientes se obtuvo a partir de las historias clínicas y de entrevistas con los pacientes en la visita de reclutamiento para el estudio. El examen de selección inicial se llevó a cabo según la práctica clínica de cada centro (por lo que respecta al número y el tipo de pruebas y el orden en que se solicitaron) en el momento de realizarse el estudio. No se recogieron datos sobre el motivo por el que se realizaron o no ciertas pruebas. El examen de selección inicial podía incluir exploraciones de imagen con gammagrafía ósea con ^{99m}Tc , utilizando ácido 3,3-difosfeno-1,2-propanodicarboxílico (DPD) marcado con ^{99m}Tc , pirofosfato (PYP) marcado con ^{99m}Tc o hidroximetileno-difosfonato (HMDP) marcado con ^{99m}Tc según la práctica clínica. La captación del radiotrazador en el miocardio en comparación con el hueso se evaluó con la escala de grados de Perugini: el grado 0 indica ausencia de captación cardiaca; el grado 1, una captación cardiaca leve inferior a la del hueso; el grado 2, una captación moderada, igual a la del hueso, y el grado 3, una captación alta, superior a la del hueso²⁰. Las gammagrafías que el laboratorio local consideró positivas (grado de Perugini 1-3) se analizaron mediante examen centralizado, cuyos resultados se tomaron como válidos. Los evaluadores tuvieron acceso tan solo a las imágenes gammagráficas de los pacientes, pero no se les ocultó la finalidad del estudio. Las recomendaciones en vigor en el momento de realizarse el estudio incluían también una electroforesis de inmunofijación de suero y orina y un análisis de cadenas ligeras libres en suero^{20,21}.

A los pacientes con una captación cardiaca de grado 1, sin una biopsia confirmatoria, se los consideró con datos no concluyentes. A los pacientes con una captación cardiaca de grado 2-3 y sin anomalías de proteínas monoclonales se los clasificó como con ATTR-AC^{20,21}. A los pacientes con ATTR-AC, con o sin una variante patogénica del gen TTR, se los clasificó como afectados por ATTR-AC hereditaria o *wild type* respectivamente. A los pacientes con captación cardiaca de grados 2-3 y anomalías de proteínas monoclonales, sin que hubiera una biopsia confirmatoria, se los clasificó como con datos no concluyentes; cuando la biopsia demostró un depósito de TTR, el diagnóstico fue de ATTR-AC.

Objetivos

El objetivo primario fue evaluar la prevalencia de ATTR-AC en los pacientes con IC-FEc e HVI ≥ 12 mm. Los objetivos secundarios fueron determinar la prevalencia de la ATTR-AC según la región, la edad y el tipo de ATTR-AC, y describir las características de los pacientes con ATTR-AC en la población evaluada.

Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo en todos los pacientes que cumplían los criterios de elegibilidad. La prevalencia se analizó con los pacientes con una gammagrafía y análisis hematológicos disponibles. A los pacientes sin ninguna de esas exploraciones se los consideró no analizables por lo que respecta a la prevalencia, pero se recogieron sus datos demográficos y sus características basales.

Se utilizó estadística descriptiva para analizar los datos obtenidos. Los datos no disponibles se excluyeron de los análisis. Las variables cualitativas se expresan en forma de frecuencia y se compararon con la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se expresan en forma de media (intervalo de confianza del 95% [IC95%]) o mediana [intervalo intercuartílico], y se comparan mediante ANOVA o prueba de Kruskal-Wallis, según la distribución de la muestra. Se realizó un análisis *post-hoc* con la prueba de Fisher, la prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney, según correspondiera. Los datos se analizaron con el programa SPSS (v18 o posterior). La significación estadística se definió como un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se incluyó a 442 pacientes con IC-FEc de 20 hospitales (el 64% de los pacientes fueron incluidos en servicios de cardiología y el 27%, en hospitales en los que participaban los servicios tanto de cardiología como de medicina interna). A 20 de estos pacientes se los consideró no aptos para el estudio según los criterios de inclusión (figura 1). La gammagrafía o los análisis hematológicos no se llevaron a cabo en 35 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y se consideró que en estos casos no se había realizado el cribado de AC. Así pues, se consideró analizables a 387 pacientes por lo que respecta a la prevalencia de la ATTR-AC. En la figura 1 se presenta un diagrama de flujo de los participantes.

Cohorte total del estudio

De los 422 pacientes incluidos, todos excepto 4 eran caucásicos (99,1%), el 52,5% eran varones y la media de edad era de 79,6 años. La mayor parte de los pacientes (58,3%) fueron evaluados durante una hospitalización por IC. Los centros con una inclusión más frecuente de pacientes fueron los hospitales de Cataluña (15,6%), el País Vasco (14,2%), Madrid (14,0%) y las Islas Canarias (10,7%). Las características de la población total se muestran en la tabla 1. Varios pacientes tenían antecedentes de hipertensión, diabetes e insuficiencia renal. Las concentraciones de NT-proBNP oscilaron entre 1.280 y 5.322 pg/l (mediana, 2.648 pg/l), y la mayoría de los pacientes se encontraban en las clases I-II de la *New York Heart Association* (NYHA). La media de FEVI era del $60,9 \pm 7,2\%$, y la mediana del grosor máximo de la pared del VI era 14 [13-16] mm.

No se realizó una gammagrafía a 33 de los pacientes incluidos. Todas las gammagrafías excepto 4 se realizaron con DPD con ^{99m}Tc . Según la interpretación realizada por cada centro local, 93 pacientes mostraban captación miocárdica (tabla 2). En 89 de estos 93 pacientes se realizaron análisis hematológicos. De los pacientes sin captación cardiaca, se realizaron análisis hematológicos en 24 del total de 296. El resultado fue positivo en 18 de 113 (15,9%); solamente se llevaron a cabo 3 biopsias (1 TTR, 1 no concluyente y 1 compatible con un mieloma). La evaluación de la gammagrafía realizada en el laboratorio central reclasificó a 22 pacientes (23,6%), de tal manera que hubo un total de 84 pacientes que presentaban captación miocárdica (tabla 2).

Prevalencia de la ATTR-AC en pacientes con IC-FEc e HVI

En un total de 65 pacientes se confirmó una ATTR-AC. La ATTR-AC no pudo confirmarse ni descartarse en 16 pacientes debido a análisis histológico ausente o incompleto. Sobre los pacientes de los que se dispuso tanto de gammagrafía como de análisis hematológicos, en la figura 1 del material adicional se muestran las situaciones posibles según los resultados de las pruebas diagnósticas y el diagnóstico final establecido.

La prevalencia de ATTR-AC en los pacientes con gammagrafía y análisis hematológicos fue del 16,8% (tabla 3). Se observan grandes diferencias entre las regiones, con prevalencias > 20% en las Islas Canarias, Aragón y el País Vasco (tabla 4). La prevalencia aumenta con la edad, del 14,8% de los pacientes de 76 a 80 años al 28,6% de aquellos de 86 a 90 años (tabla 5). Ninguno de los pacientes a los que se diagnosticó una ATTR-AC tenía menos de 75 años. Se realizaron pruebas genéticas de TTR en un 86% (56/65) de los pacientes con un diagnóstico de ATTR-AC, y los resultados confirmaron una ATTRwt en 52 casos y una ATTRv en 4 (3 pacientes con p.Val122Ile y 1 con p.Val30Met).

Se halló tendencia a una mayor prevalencia de la ATTR-AC en los varones (el 19,7 frente al 13,8% de los varones y las mujeres respectivamente; $p = 0,085$), sin que hubiera diferencias significativas entre los sexos en ninguna de las franjas de edad (figura 2). La prevalencia de la ATTRv fue del 13% (3/23) en las mujeres y el 3% (1/33) en los varones con ATTR-AC en que se llevaron a cabo pruebas genéticas.

Características clínicas de los pacientes con ATTR-AC

Las características clínicas, analíticas, electrocardiográficas y ecocardiográficas de los pacientes con ATTR-AC en comparación con aquellos sin ATTR-AC o con datos no concluyentes se presentan en la tabla 1. No resultó inesperado que los pacientes con ATTR-AC fueran de más edad que los pacientes sin ATTR-AC ($p < 0,001$). En comparación con los pacientes sin ATTR-AC, aquellos con ATTR-AC presentaban superiores medianas de las concentraciones de NT-proBNP y troponina T ($p = 0,001$ y $p < 0,001$). La mitad de los pacientes con ATTR-AC se encontraban en NYHA I-II. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, en los pacientes con ATTR-AC hubo una mayor proporción de casos en NYHA III que en otros grupos (el 46,8 frente al 36,0 frente al 33,3%; $p = 0,085$). Los pacientes con ATTR-AC tenían una presión arterial sistólica inferior que los pacientes sin ATTR-AC ($p = 0,005$). La mayor parte de las características electrocardiográficas fueron similares en los distintos grupos, si bien los pacientes con ATTR-AC mostraron una prevalencia significativamente superior de mala progresión de la onda R precordial ($p = 0,001$) y de patrón de seudoinfarto ($p = 0,004$) en comparación con los pacientes sin ATTR-AC.

En los pacientes con ATTR-AC se observó un aumento moderado del grosor de la pared del VI, que fue significativamente mayor que el observado en los pacientes sin ATTR-AC ($p < 0,001$). Además, el índice de masa del VI mostró un aumento significativo en los pacientes con ATTR-AC respecto a aquellos en los que se descartó una ATTR-AC ($p = 0,008$). En los pacientes con ATTR-AC, el diámetro telediastólico del VI fue significativamente inferior al observado en los demás grupos ($p = 0,003$).

En los pacientes con ATTR-AC se realizó una evaluación adicional para identificar cualquier posible síntoma extracardiaco relacionado con la ATTR (tabla 6). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

No hubo diferencias significativas entre los varones y las mujeres con ATTR-AC por lo que respecta a la edad ($85,1 \pm 5,9$ frente a $85,7 \pm 3,9$ años; $p = 0,653$). La prevalencia de la hipertensión fue significativamente mayor en las mujeres (el 100 frente al 74,4%; $p = 0,004$) y hubo un mayor número de mujeres en NYHA III (el 64,0 frente al 35,1%; $p = 0,017$). Las mujeres tenían también una presión arterial diastólica más alta ($75,8 \pm 15,8$ frente a $65,3 \pm 10,1$ mmHg; $p = 0,009$).

DISCUSIÓN

Este estudio determina la prevalencia de la ATTR-AC en los pacientes con IC-FEc en España (figura 3). La alta prevalencia de la ATTR-AC en esta población resalta la importancia de que los especialistas en IC tengan presente esta enfermedad, ya que hay tratamiento para ella. Este es el estudio multicéntrico más amplio realizado hasta la fecha en pacientes con IC-FEc.

Prevalencia de la ATTR-AC en pacientes con IC-FEc

La prevalencia de la ATTR-AC no se conoce aún con precisión, pero diversos estudios han intentado determinar su frecuencia en diferentes poblaciones con IC (tabla 2 del material adicional)^{7,12-15,17,18,21-25}. Hasta el momento, 7 estudios —de los cuales todos excepto 2 fueron unicéntricos— han investigado la prevalencia de la ATTR-AC en pacientes con IC-FEc^{13-17,23,25}. Los 2 estudios de mayor tamaño indicaron unas tasas de prevalencia que iban del 6,3 al 13,3% ($n = 286$ y $n = 120$)^{14,16}. En nuestro estudio multicéntrico se identificó una prevalencia del 16,8% en una cohorte más grande ($n = 422$; 387 examinados para detectar una posible AC). Recientemente, en un

estudio multicéntrico realizado en España en 453 pacientes, todos ellos de edad ≥ 65 años con cualquier forma de IC e HVI > 12 mm y evaluados en servicios de medicina interna entre febrero de 2020 y marzo de 2021¹⁸, se observó una prevalencia del 16,8%. De estos pacientes, un 76,6% con ATTR-AC tenían una FEVI $> 50\%$. Sin embargo, en este estudio no se evaluó la prevalencia de pacientes con ATTR-AC en la subpoblación con IC-FEc¹⁸.

A pesar de las diferencias publicadas anteriormente entre los pacientes con IC ingresados en servicios de medicina interna en comparación con los de servicios de cardiología²⁶ y de las diferencias entre la población incluida en el estudio de Ruiz-Hueso et al.¹⁸ y la población de nuestro estudio, las cifras de prevalencia en estos estudios fueron similares. Es de destacar que la tasa de pruebas genéticas de la ATTR fue del 86% en nuestro estudio frente al 47% en el estudio de Ruiz-Hueso et al.¹⁸. Dado que las fechas de inclusión fueron similares, estas diferencias podrían deberse a una mayor concienciación respecto a la enfermedad en este momento o al empleo habitual de más pruebas genéticas para la detección de las miocardiopatías hereditarias por parte de los cardiólogos, que fueron los principales reclutadores de pacientes en nuestro estudio. Se observa una prevalencia del 7,1% de la ATTRv en los pacientes con ATTR-AC de edad más avanzada (> 75 años), lo cual subraya la necesidad de realizar pruebas genéticas con independencia de la edad.

Con la cohorte de pacientes más grande presentada hasta la fecha, nuestro estudio aporta evidencia indicativa de que la ATTR-AC es una causa frecuente de IC-FEc en las personas de edad avanzada. Esto respalda la recomendación de la guía de la ESC de 2021 de realizar una detección sistemática de la posible presencia de AC en el diagnóstico diferencial de la IC-FEc¹¹.

ATTR-AC en las mujeres

Aunque la ATTR-AC se ha descrito clásicamente como una enfermedad que afecta a varones de edad avanzada^{27,28}, un 40% de los pacientes con ATTR-AC identificados en nuestro estudio eran mujeres. En consonancia con nuestras observaciones, en estudios previos (la mayoría de ellos llevados a cabo en España) se ha descrito también un alto porcentaje de mujeres entre los pacientes a los que se diagnostica una ATTR-AC (33-50%)^{13,16-18}. En cambio, en otros estudios se ha observado que del 90 al 100% de los pacientes con ATTR-AC eran varones^{7,12,15,22}. Se ha descrito que la IC-FEc es más frecuente en las mujeres, que tienden a vivir más tiempo, lo cual hace que resulte intrigante que la mayoría de los estudios de la ATTR-AC describan un predominio de varones en la enfermedad^{7,12,14,15,22,23}. Una explicación plausible es que la ATTR-AC se sospeche con más frecuencia en los varones que en las mujeres, posiblemente a causa de las inequidades de género inadvertidas que afectan a algunos sistemas de asistencia sanitaria²⁹. Recientemente se ha señalado que el empleo de mediciones del grosor de la pared sin indexar puede haber contribuido a causar una infrarrepresentación y retrasos en el diagnóstico de la ATTR-AC en las mujeres afectadas^{30,31}. Aunque en nuestro estudio se diagnosticó a mujeres de manera similar que a los varones, la proporción de mujeres con ATTR-AC que se encontraban en NYHA III fue significativamente mayor que la observada en los varones (el 64 frente al 35%), y ello podría indicar un retraso en el diagnóstico.

Tan solo en 2 estudios previos se ha descrito la prevalencia de la ATTR-AC según el sexo^{14,18} y solamente en el estudio de AbouEzzeddine et al.¹⁴ se observaron diferencias significativas. Nosotros observamos una mayor prevalencia de ATTR-AC en los varones que en las mujeres (el 19,7 frente al 13,8%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,085$). Aunque no puede descartarse la posibilidad de que falte potencia estadística, el número de pacientes incluidos en

nuestro estudio fue mayor que el del estudio de AbouEzzeddine et al.¹⁴. Tiene interés señalar que se halló una mayor prevalencia de ATTRv en las mujeres que en los varones (el 13 frente al 3%), lo cual refuerza el valor del sexo como factor predictivo de la ATTRv en los pacientes con ATTR-AC de edad avanzada³².

Nuestro estudio resalta la necesidad de sospechar una ATTR-AC en los pacientes de edad avanzada con IC-FEc e HVI sea cual sea su sexo.

Consecuencias para la detección sistemática y el diagnóstico correctos de la ATTR-AC

Es importante señalar que casi un 25% de las gammagrafías cardiacas positivas (grados 1-3 de Perugini) fueron reclasificadas en la evaluación realizada por el laboratorio central con enmascaramiento. A 4 pacientes clasificados inicialmente como de grado 1 se los consideró finalmente de grado 2/3, lo cual llevó al diagnóstico de 3 pacientes con ATTR-AC tras descartar la presencia de proteínas monoclonales. El otro paciente presentaba una proteína monoclonal, y una biopsia cutánea posterior no permitió esclarecer el diagnóstico. Dado que la interpretación correcta de la gammagrafía cardiaca puede tener una repercusión directa en el diagnóstico final y en la necesidad de una evaluación invasiva², nuestros resultados subrayan el papel central de la medicina nuclear en el diagnóstico de la ATTR-AC, así como la necesidad de integrar los resultados de la gammagrafía con las observaciones de ecocardiografía o resonancia magnética cardiaca que apunten al diagnóstico para llevar a cabo un diagnóstico no invasivo de la ATTR-AC. Aunque se ha documentado una alta reproducibilidad intraobservador e interobservadores para la evaluación visual³³, continúa siendo posible una clasificación errónea^{1,34}. A este respecto, las técnicas de imagen de tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) son de especial utilidad en los casos positivos o equívocos para diferenciar la señal miocárdica de la sanguínea y describir la heterogeneidad regional³⁵.

Los datos del *National Amyloidosis Centre* del Reino Unido indicaron que, en los 3 años previos al diagnóstico, los pacientes habían tenido hasta 27 visitas hospitalarias y 5 hospitalizaciones³⁶. Teniendo en cuenta su mediana de concentración de NT-proBNP, la media de grosor del tabique interventricular, los antecedentes de hospitalización por IC y el hecho de que la mitad fueran incluidos durante una hospitalización y la mitad se encontraran ya en NYHA III-IV, parece que con frecuencia el diagnóstico podría ser tardío en el curso de la enfermedad. No sabemos si la ATTR-AC podría haberse sospechado y diagnosticado antes en nuestro estudio, pero los datos indicarían que se pierden oportunidades para el diagnóstico. Como se ha mencionado antes, casi no se observaron diferencias en los síntomas relacionados con la ATTR entre los pacientes con y sin ATTR-AC, lo cual indica un elevado solapamiento clínico. Se sabe que la inespecificidad de los síntomas en la ATTR contribuye a su diagnóstico tardío.

La declaración de posicionamiento de la ESC recomienda el cribado de la AC en todos los pacientes con una HVI ≥ 12 mm y al menos 1 señal de alerta adicional². Dado que esto requeriría un gran número de pruebas que podrían dar resultados negativos, se están elaborando varios sistemas de puntuación. El objetivo de estas puntuaciones es mejorar el grado de sospecha de la ATTR-AC y ayudar a establecer prioridades en cuanto a los pacientes a quienes deben realizarse pruebas para detectar la enfermedad^{37,38}. En ambas puntuaciones, la edad es una de las variables que contribuyen a establecer un mayor riesgo de amiloidosis. Esto respalda nuestros resultados y los de estudios

anteriores al mostrar que la prevalencia de la ATTR-AC aumenta con la edad^{14,18,25} y que no se diagnostica a ningún paciente menor de 75 años¹⁸.

Un diagnóstico de la ATTR-AC correcto y en el momento oportuno tiene importantes consecuencias para los pacientes. Modifica el tratamiento sintomático en comparación con el de los pacientes sin ATTR-AC, ya que es frecuente que fármacos comúnmente utilizados en la IC, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los inhibidores de la neprilisina y los receptores de la angiotensina y los bloqueadores beta sean mal tolerados por los pacientes con ATTR-AC, a pesar de la controversia existente respecto al uso de los bloqueadores beta^{2,39,40}. Además, debe iniciarse un tratamiento modificador de la enfermedad lo antes posible para detener el depósito de amiloide. La guía de la ESC de 2021 recomienda el empleo de tafamidis en pacientes con IC y amiloidosis y pacientes con ATTRwt o ATTRv en NYHA I-II con objeto de reducir los síntomas, la hospitalización de causa CV y la mortalidad (recomendación I B)¹¹. La decisión de iniciar un tratamiento modificador de la enfermedad depende de si el paciente va a obtener con ello un beneficio útil⁴¹.

Además, el diagnóstico de la ATTR-AC es el primer paso para realizar pruebas genéticas destinadas a identificar a los pacientes con ATTRv, lo cual permite la identificación adecuada de los familiares con riesgo de contraer la enfermedad o que puedan estar ya afectados por ese trastorno. Se dispone de varios tratamientos para los pacientes con ATTRv, dependiendo de su fenotipo⁴². En nuestro estudio se observa que un 7,1% de los pacientes con ATTR-AC tenían una ATTRv, pero no se evaluó la repercusión del tratamiento, pues se ha descrito hace poco³².

Puntos fuertes y limitaciones

El principal punto fuerte de este estudio es su diseño prospectivo y multicéntrico, con la inclusión de un gran número de pacientes con IC-FEc de casi todas las regiones de España, edad ≥ 50 años y una HVI ≥ 12 mm, tal como actualmente se recomienda. Además, se incluyó a pacientes tanto ambulatorios como hospitalizados, lo cual refuerza la necesidad de sospechar la enfermedad en ambas situaciones. Las características de los pacientes con ATTR-AC descritos en este estudio son representativas de las de los pacientes de la práctica clínica real. Además, las imágenes de gammagrafía pasaron por un análisis centralizado, con lo que se evitó un sesgo intercentros.

Sin embargo, el estudio tiene limitaciones que deben reconocerse. Este estudio tiene las limitaciones inherentes a su carácter observacional, incluido el posible sesgo de selección. No se obtuvo información sobre el número de pacientes que acudieron a cada centro de estudio o fueron remitidos desde otras consultas, ni sobre los exámenes de detección preliminares realizados en otros lugares. Aunque el protocolo del estudio estipulaba la inclusión de los pacientes consecutivos que cumplieran los criterios de elegibilidad para el estudio, es probable que hubiera alguna variabilidad en las prácticas de inclusión. La inclusión solo de pacientes con antecedentes de hospitalización por IC podría haber influido en la prevalencia observada de la enfermedad.

Aunque es necesaria tanto la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero como la inmunofijación en suero y en orina para descartar la amiloidosis AL⁴³, se observa que un 23,4% de los análisis hematológicos eran incompletos. No se tomó biopsia a la mayoría de los pacientes que requerían una confirmación histológica. Por consiguiente, las pruebas incompletas o los resultados no concluyentes en algunos casos pueden haber causado una sobrestimación de la prevalencia descrita de la ATTR-AC en nuestro estudio. Además, dado que tan solo las gammagrafías positivas

García-Pavía P, et al. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study. Rev Esp Cardiol. 2024

(grados 1-3) se analizaron de manera centralizada, esto podría haber introducido cierto sesgo. Otra limitación es que no se obtuvieron datos específicos sobre el uso de SPECT, ya que cuando se llevó a cabo el estudio no había recomendaciones sólidas respecto a ello y no se pudo confirmar si se usó o no.

Por otra parte, hubo algunas limitaciones en la inclusión de pacientes y la obtención de datos en el periodo de estudio debido a las repercusiones de la pandemia de COVID-19.

CONCLUSIONES

En este estudio de determinación de la prevalencia, multicéntrico y de ámbito nacional se ha observado que la prevalencia de la ATTR-AC en los pacientes con IC-FEc e HVI ≥ 12 mm era del 16,8%. Se observa una prevalencia de la ATTR-AC creciente con la edad, y no se diagnosticó a ningún menor de 75 años. Además, nuestro estudio no detectó diferencias significativas entre los sexos. Nuestros estudios resaltan la necesidad de un uso más intensivo de las pruebas de detección de la ATTR-AC en los pacientes con IC-FEc en riesgo, con objeto de permitir un acceso más temprano a los tratamientos modificadores de la enfermedad para los pacientes que antes no se diagnosticaban.

FINANCIACIÓN

El estudio fue patrocinado por Pfizer SLU. El personal de Pfizer participó en el diseño del estudio y en la redacción del artículo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El protocolo del estudio, las enmiendas al protocolo y el documento de consentimiento informado fueron examinados y aprobados por comités de ética de investigación clínica independientes en cada uno de los centros participantes. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la inclusión en el estudio. En la elaboración de este artículo se han tenido en cuenta los posibles sesgos de sexo y género. Se incluyó en el estudio tanto a varones como a mujeres con IC-FEc: el 52,2% varones y el 47,5% mujeres.

DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se utilizó ningún programa de inteligencia artificial en la elaboración de este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

P. García-Pavía, J.M. García-Pinilla y P. Tarilonte participaron en la concepción y el diseño del estudio. P. García-Pavía, J.M. García-Pinilla, A. Lozano-Bahamonde, S. Yun, A. García-Quintana, J.J. Gavira-Gómez, M.A. Aibar-Arregui, G. Barge-Caballero y J. Núñez-Villota llevaron a cabo la investigación. P. García-Pavía, J.M. García-Pinilla y L. Bernal redactaron la primera versión del manuscrito. A. Lozano-Bahamonde, S. Yun, A. García-Quintana, J.J. Gavira-Gómez, M.A. Aibar-Arregui, G. Barge-Caballero, J.

García-Pavía P, et al. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study. *Rev Esp Cardiol.* 2024

Núñez Villota y P. Tarilonte realizaron una revisión crítica de las sucesivas versiones y del manuscrito final. Todos los autores dieron su aprobación final al manuscrito.

CONFLICTOS DE INTERESES

El estudio fue patrocinado por Pfizer SLU. L. Bernal y P. Tarilonte son empleados a tiempo completo de Pfizer SLU. P. Tarilonte posee acciones y opciones de compra de acciones de Pfizer. P. García-Pavía declara pagos por conferencias de Pfizer, Bridgebio, Ionis Pharmaceuticals, AstraZeneca, Novo Nordisk, Intellia y Alnylam Pharmaceuticals; pagos por consultoría de Pfizer, Bridgebio, Neuroimmune, Alnylam Pharmaceuticals, AstraZeneca, Novo Nordisk, ATTRalus, Intellia, General Electric y Alexion; y ayudas para investigación/formación a su centro de Pfizer, Bridgebio, Novo Nordisk, AstraZeneca, Intellia y Alnylam Pharmaceuticals. J.M. García-Pinilla declara pagos por conferencias de Pfizer, AstraZeneca, Alnylam Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Abbott, Medtronic, Impulse Dynamics, Novartis, Rovi y Orion Pharma; pagos por consultoría de Pfizer, Alnylam Pharmaceuticals y Bristol-Myers Squibb; y apoyo para investigación para su centro de Novartis. P. García-Pavía y J.M. García-Pinilla son coordinadores del estudio y han recibido pagos por este trabajo. A. Lozano-Bahamonde declara no tener ningún conflicto de intereses. S. Yun ha dictado conferencias en congresos científicos para AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Rovi y Pfizer; ha recibido financiación de Bristol-Myers-Squibb, Rovi y Pfizer para gastos de congresos científicos y su centro ha recibido subvenciones de investigación/formación de AstraZeneca, Novartis, Vifor y Pfizer. A. García-Quintana declara pagos por conferencias de Pfizer, AstraZeneca, Alnylam Pharmaceuticals, Boehringer Ingelheim, Medtronic, Novartis, Rovi, Novo Nordisk y Bayer y pagos por consultoría de Bayer, Novartis y Novo Nordisk. J.J. Gavira-Gómez declara no tener ningún conflicto de intereses. M.A. Aibar-Arregui declara pagos por conferencias de Pfizer y Alnylam y ha recibido subvenciones de investigación/formación de Pfizer, Alnylam y Akcea. G. Barge-Caballero declara haber recibido pagos por consultoría de Pfizer, AstraZeneca y Boehringer Ingelheim, pagos por conferencias de Pfizer, AstraZeneca y Boehringer Ingelheim y subvenciones de investigación/formación de Pfizer. J. Núñez-Villota declara pagos personales y por formar parte de consejos asesores de Alleviant, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Rovi y Vifor Pharma (sin relación con el trabajo presentado).

P. García-Pavía es editor asociado de *Rev Esp Cardiol*. Se ha seguido el procedimiento editorial establecido por la Revista para garantizar un procesamiento imparcial del manuscrito.

Los autores no tienen ninguna otra filiación ni interés económico relevante con ninguna organización o entidad con un interés o conflicto económico respecto al tema o los productos comentados en el manuscrito, aparte de los declarados.

QUÉ SE SABE DEL TEMA

García-Pavía P, et al. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study. *Rev Esp Cardiol.* 2024

– La ATTR-AC ha pasado a ser el tipo de amiloidosis cardiaca diagnosticado con más frecuencia, aunque su prevalencia continúa siendo incierta. A pesar de que la ATTR-AC es una causa frecuente de IC-FEc, con una prevalencia de entre el 5 y el 20% en esta población, todavía no se aplica de manera uniforme la detección sistemática en la práctica clínica. Hasta la fecha, no hay ningún estudio multicéntrico nacional que haya explorado la prevalencia de la ATTR-AC en los pacientes con IC-FEc.

QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO

– Este es el primer estudio multicéntrico de ámbito nacional en el que se ha evaluado la prevalencia de la ATTR-AC en pacientes con IC-FEc e HVI, en su mayoría incluidos en servicios de cardiología, utilizando la definición actual de fracción de eyección conservada ($\geq 50\%$) y el umbral de grosor de la pared del VI recomendado para la sospecha de AC (≥ 12 mm). Se observa una prevalencia del 16,8%, lo cual indica que la ATTR-AC es un factor que contribuye de manera significativa a la aparición de la IC-FEc tanto en varones como en mujeres de 75 o más años. Estos resultados resaltan la necesidad de una detección más intensiva de la ATTR-AC en esta población.

AGRADECIMIENTOS

Quisiéramos dar las gracias a todos los investigadores del estudio PRACTICA.

MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en la versión electrónica disponible en <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2024.07.005>.

BIBLIOGRAFÍA

1. García-Pavía P, Dominguez F, Gonzalez-Lopez E. Transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Med Clin (Barc).* 2021;156:126-134.
2. García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2021;42:1554-1568.
3. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(12 Suppl 3):12-26.
4. Fumagalli C, Zampieri M, Perfetto F, et al. Early Diagnosis and Outcome in Patients With Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Mayo Clin Proc.* 2021;96:2185-2191.

- García-Pavía P, et al. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study. *Rev Esp Cardiol.* 2024
5. Porcari A, Falco L, Lio V, et al. Cardiac amyloidosis: do not forget to look for it. *Eur Heart J Suppl.* 2020;22(Suppl E):E142-E147.
 6. Kocher F, Kaser A, Escher F, et al. Heart failure from ATTRwt amyloid cardiomyopathy is associated with poor prognosis. *ESC Heart Fail.* 2020;7:3919-3928.
 7. Goland S, Volodarsky I, Fabricant Y, et al. Wild-type TTR amyloidosis among patients with unexplained heart failure and systolic LV dysfunction. *PLoS One.* 2021;16:e0254104.
 8. Formiga F, Garcia-Pavia P, Martin Sanchez FJ, et al. Health and economic impact of the correct diagnosis of transthyretin cardiac amyloidosis in Spain. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2021;21:1127-1133.
 9. Tini G, Milani P, Zampieri M, et al. Diagnostic pathways to wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy: a multicentre network study. *Eur J Heart Fail.* 2023;25:845-853.
 10. Kapelios CJ, Shahim B, Lund LH, Savarese G. Epidemiology, Clinical Characteristics and Cause-specific Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev.* 2023;9:e14.
 11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599-3726.
 12. Lindmark K, Pilebro B, Sundstrom T, Lindqvist P. Prevalence of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis in a heart failure clinic. *ESC Heart Fail.* 2021;8:745-749.
 13. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, et al. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Fail.* 2020;8:712-724.
 14. AbouEzzeddine OF, Davies DR, Scott CG, et al. Prevalence of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021;6:1267-1274.
 15. Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32:1403-1413.
 16. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36:2585-2594.
 17. Devesa A, Cambor Blasco A, Pello Lazaro AM, et al. Prevalence of transthyretin amyloidosis in patients with heart failure and no left ventricular hypertrophy. *ESC Heart Fail.* 2021;8:2856-2865.
 18. Ruiz-Hueso R, Salamanca-Bautista P, Quesada-Simón MA, et al. Estimating the Prevalence of Cardiac Amyloidosis in Old Patients with Heart Failure—Barriers and Opportunities for Improvement: The PREVAMIC Study. *J Clin Med.* 2023;12:2273.
 19. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37:2129-2200.
 20. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016;133:2404-2412.
 21. Gonzalez-Lopez E, Lopez-Sainz A, Garcia-Pavia P. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Progress and Hope. Rev Esp Cardiol.* 2017;70:991-1004.
 22. Spaccavento A, Rodriguez MDR, Meretta A, et al. Prevalence of transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients admitted for acute heart failure. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49:102385.
 23. Tubben A, Tinggen HSA, Prakken NHJ, et al. Prevalence of wild-type transthyretin amyloidosis in a prospective heart failure cohort with preserved and mildly reduced ejection fraction: Results of the Amylo-VIP-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2024;26:695-698.

García-Pavía P, et al. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study. *Rev Esp Cardiol*. 2024

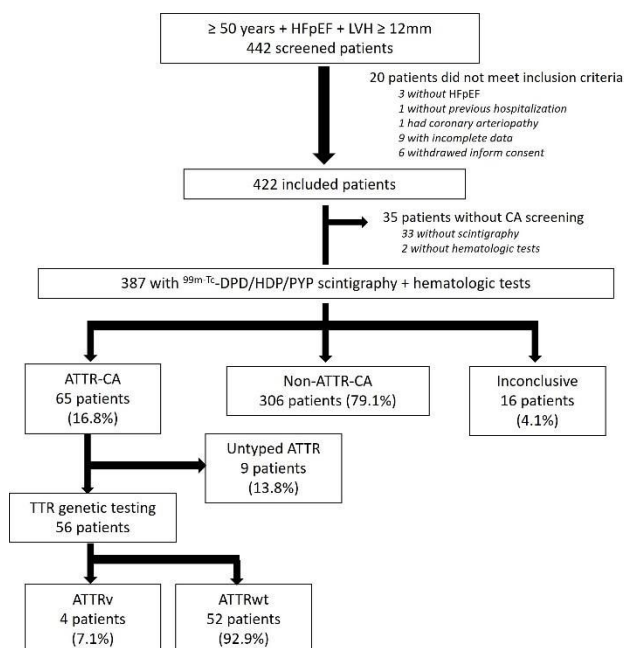
24. Lopez-Sainz A, de Haro-Del Moral FJ, Dominguez F, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis among elderly patients with systolic heart failure or conduction disorders. *Amyloid*. 2019;26:156-163.
25. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2014;:113-22.
26. Santiago-Vacas E, Anguita M, Casado J, et al. Current heart failure disease management and treatment in accredited units from cardiology and internal medicine in Spain. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2023;223:405-413.
27. Kroi F, Fischer N, Gezin A, Hashim M, Rozenbaum MH. Estimating the Gender Distribution of Patients with Wild-Type Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Ther*. 2021;10:41-55.
28. Campbell CM, LoRusso S, Dispenzieri A, et al. Sex Differences in Wild-Type Transthyretin Amyloidosis: An Analysis from the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Cardiol Ther*. 2022;11:393-405.
29. Bosomworth J, Khan Z. Analysis of Gender-Based Inequality in Cardiovascular Health: An Umbrella Review. *Cureus*. 2023;15:e43482.
30. Patel RK, Ioannou A, Razvi Y, et al. Sex differences among patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy - from diagnosis to prognosis. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:2355-2363.
31. Rapezzi C, Emdin M, Aimo A. Unravelling the role of sex in the pathophysiology, phenotypic expression and diagnosis of cardiac amyloidosis. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:2364-2366.
32. Maestro-Benedicto A, Vela P, de Frutos F, et al. Frequency of hereditary transthyretin amyloidosis among elderly patients with transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:2367-2373.
33. de Haro-del Moral FJ, Pubul-Núñez V, Casáns-Tormo I, Jiménez-Heffernan A, Ruano-Pérez R. Cardiac scintigraphy with 99mTc-diphosphonates in cardiac amyloidosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2020;39:254-266.
34. Hanna M, Ruberg FL, Maurer MS, et al. Cardiac Scintigraphy With Technetium-99m-Labeled Bone-Seeking Tracers for Suspected Amyloidosis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2851-2862.
35. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14:e000029.
36. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation*. 2019;140:16-26.
37. Arana-Achaga X, Goena-Vives C, Villanueva-Benito I, et al. Development and Validation of a Prediction Model and Score for Transthyretin Cardiac Amyloidosis Diagnosis: T-Amylo. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16:1567-1580.
38. Davies DR, Redfield MM, Scott CG, et al. A Simple Score to Identify Increased Risk of Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol*. 2022;7:1036-1044.
39. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, Lopez-Perez M, et al. Beta-Blocker Exposure and Survival in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2022;97:261-273.
40. Ioannou A, Massa P, Patel RK, et al. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J*. 2023;44:2893-2907.
41. Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:1835-1878.

García-Pavía P, et al. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study. *Rev Esp Cardiol.* 2024

42. Ando Y, Adams D, Benson MD, et al. Guidelines and new directions in the therapy and monitoring of ATTRv amyloidosis. *Amyloid.* 2022;29:143-155.
43. Rubinstein SM, Stockerl-Goldstein K. How to Screen for Monoclonal Gammopathy in Patients With a Suspected Amyloidosis. *JACC CardioOncol.* 2021;3:590-593.

Journal Pre-proof

Figura 1. Participantes en el estudio. AC: amiloidosis cardiaca; ATTR: amiloidosis por transtirretina; ATTR-AC: pacientes con diagnóstico confirmado de ATTR-AC; ATTRv: amiloidosis por transtirretina hereditaria; ATTRwt: amiloidosis por transtirretina de tipo natural; IC-FEC: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; No-ATTR-AC: pacientes con IC-FEC en los que se descartó una ATTR-AC; TTR: transtirretina.



≥ 50 años + IC-FEC + HVI ≥ 12 mm

442 pacientes examinados

20 pacientes no cumplían los criterios de inclusión

3 sin IC-FEC

1 sin hospitalización previa

1 con enfermedad coronaria

9 con datos incompletos

6 retiraron el consentimiento informado

422 pacientes incluidos

35 pacientes sin examen de detección de la AC

33 sin gammagrafía

2 sin análisis hematológicos

387 con gammagrafía con DPD/HDP/PYP-^{99m}Tc + análisis hematológicos

ATTR-AC

65 pacientes (16,8%)

No-ATTR-AC

306 pacientes (79,1%)

No concluyente

16 pacientes (4,1%)

ATTR sin determinación del tipo

9 pacientes (13,8%)

Pruebas genéticas de TTR

56 pacientes

ATTRv

4 pacientes (7,1%)

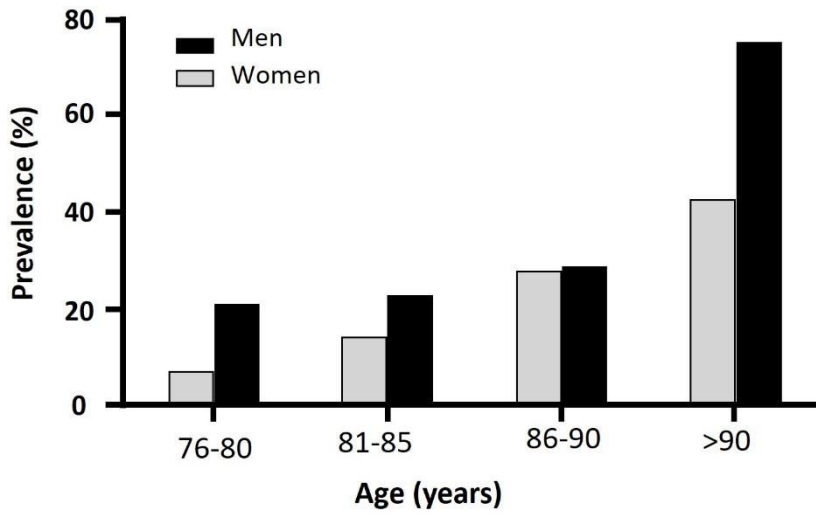
ATTRwt

52 pacientes

(92,9%)

Journal Pre-proof

Figura 2. Prevalencia de la ATTR-AC según el sexo y la edad. ATTR-AC: amiloidosis cardiaca por transtirretina.



Prevalencia (%)

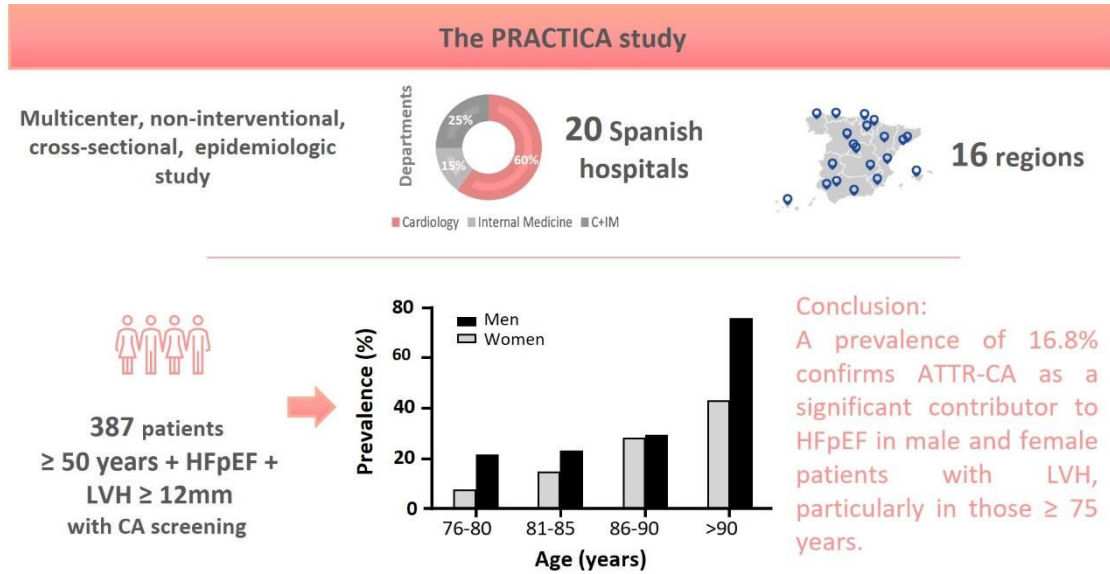
Varones

Mujeres

Edad (años)

García-Pavía P, et al. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study. Rev Esp Cardiol. 2024

Figura 3. Figura central. El estudio PRACTICA.



Estudio PRACTICA

Estudio epidemiológico, transversal, sin intervención, multicéntrico

Servicios

20 hospitales españoles

Cardiología Medicina Interna

Ambos servicios

16 regiones

387 pacientes

≥ 50 años + IC-FEc + HVI ≥ 12 mm con examen de detección de AC

Prevalencia (%)

Varones

Mujeres

Edad (años)

Conclusión: una prevalencia del 16,8% confirma la ATTR-AC como factor contribuyente significativo en la IC-FEc de pacientes de ambos sexos con HVI, en especial en los de edad ≥ 75 años

Tabla 1

Características clínicas, analíticas, electrocardiográficas y ecocardiográficas

Variables	Pacientes incluidos (N = 422)	ATTR-AC (n = 65)	No-ATTR-AC (n = 306)	No concluyente (n = 16)	p
Edad (años)	79,6 ± 8,2	85,3 ± 5,2	78,3 ± 8,2	80,6 ± 3,6	< 0,001
Peso (kg)	78 ± 17,7	75,2 ± 20,6	77,9 ± 17,0	84,9 ± 15,8	0,027
Mujeres	200 (47,5)	26 (40,0)	157 (51,5)	5 (31,2)	0,085
Pacientes hospitalizados	246 (58,3)	44 (67,7)	181 (59,2)	10 (62,5)	0,448
[0,1-6] Comorbilidades					
Hipertensión	367/404 (90,8)	53/65 (81,5)	270/306 (88,2)	11/16 (68,7)	0,041
Diabetes mellitus	170/404 (42,1)	15/65 (23,1)	134/306 (43,8)	6/16 (37,5)	0,006
Disfunción renal	159/404 (39,3)	19/65 (29,2)	120/306 (39,2)	5/16 (31,2)	0,309
Cardiopatía isquémica	47/404 (11,6)	2/65 (3,1)	42/306 (13,7)	2/16 (12,5)	0,028
[0,1-6] Presión arterial					
Sistólica (mmHg)	131 ± 23,4	124,3 ± 22,5	133,2 ± 23,5	123,6 ± 21,8	0,008
Diastólica (mmHg)	71,6 ± 12,9	69,5 ± 13,6	72,4 ± 12,8	68,3 ± 9,6	0,135
Síntomas de STC	25/422 (5,9)	8/65 (12)	17/306 (6)	0/16 (0)	0,118
[0,1-6] Biomarcadores					
NT-proBNP (pg/ml)	2.648 [1.280-5.322] n = 395	3.801 [2.266-7.132] n = 63	2.391 [1.141-4.796] n = 285	2.538 [1.342-3.727] n = 15	0,003
Creatina (mg/dl)	1,27 [0,93-1,69] n = 417	1,1 [0,9-1,5] n = 302	1,3 [0,9-1,7] n = 65	1,4 [1,1-1,9] n = 15	0,146

García-Pavía P, et al. Prevalence of transthyretin cardiac amyloidosis in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the PRACTICA study. Rev Esp Cardiol. 2024

Troponina I (ng/l)	40,5 [15,5-92,5] n = 44	72 [20,7-840] n = 7	33 [132-63] n = 33	105 n = 1	0,172
Troponina T (ng/l)	39,5 [22,5-73,1] n = 176	66 [44,5-89] n = 36	32 [19,1-52] n = 125	69,4 [54,8-85] n = 8	< 0,001
Hemoglobina (g/dl)	12,2 [10,7-13,6] n = 421	13,4 [11,3-14] n = 65	12,1 [10,5-13,4] n = 306	13,2 [10,0-13,8] n = 15	0,051
Clase de la NYHA					0,085
I	15/409 (3,7)	1/62 (1,6)	11/297 (3,7)	1/15 (6,7)	
II	231/409 (56,5)	30/62 (48,4)	177/297 (59,6)	8/15 (53,3)	
III	158/409 (38,6)	29/62 (46,8)	107/297 (36)	5/15 (33,3)	
IV	5/409 (1,2)	2/62 (3,2)	2/297 (0,7)	1/15 (6,7)	
[0,1-6] Electrocardiografía					
Fibrilación auricular	279/422 (66,1)	44/65 (67,7)	199/306 (65,0)	11/16 (68,8)	0,908
Marcapasos	52/422 (12,3)	8/65 (12,3)	38/306 (12,4)	1/16 (6,2)	0,904
Índice de Sokolow (mm)	17 (12-23) n = 263	18 (12-30) n = 47	17 (12-23) n = 182	13 (9-30) n = 9	0,683
Intervalo PR (ms)	186 ± 58,2 n = 178	205,9 ± 49,7 n = 19	182,1 ± 62,2 n = 137	222,4 ± 26,6 n = 5	0,024
Intervalo QRS (ms)	105 ± 33,4 n = 350	112,4 ± 32,2 n = 54	102,9 ± 33,5 n = 253	113,0 ± 27,2 n = 12	0,102
Mala progresión de la onda R precordial	135/351 (38,5)	29/53 (54,7)	77/252 (30,6)	7/13 (53,8)	0,001
Patrón de pseudoinfarto	83/360 (23,1)	21/53 (39,6)	51/260 (19,6)	4/14 (28,6)	0,007
BRD	75/422 (17,8)	12/65 (18)	53/306 (17)	3/16 (19)	0,894
BRI	47/422 (11,1)	6/65 (9)	31/306 (10)	0/16	0,600

[0,1-6]Ecocardiografía					
FEVI (%)	60,9 ± 7,1	60,3 ± 7,6	61,1 ± 7,2	63 ± 7,3	0,413
TIV (mm)	14,6 ± 2,7	16,8 ± 3,4	14,1 ± 2,3	15,9 ± 3,6	< 0,001
	n = 408	n = 63	n = 295	n = 15	
Diámetro telediastólico del VI (mm)	45 [40-51]	43,5 [37-47]	45 [40-51]	49,5 [47-56]	0,003
	n = 393	n = 62	n = 290	n = 14	
GPM (mm)	14 [13-16]	17 [15-19]	14 [13-15]	16 [13,5-17,5]	< 0,001
GPPM (mm)	12 [11-14]	14 [12-17]	12 [11-13]	14 [11-15]	< 0,001
	n = 380	n = 57	n = 279	n = 15	
Índice de masa del VI (g/m ²)	128 [101-163]	150,4 [127-170]	119 [99-154]	159,2 [152-165,5]	0,007
	n = 168	n = 30	n = 126	n = 5	
Derrame pericárdico	42/354 (11,9)	9/56 (16,1)	30/254 (11,8)	1/12 (8,3)	0,645
Patrón hipertrófico asimétrico	90/382 (23,6)	13/62 (21)	68/274 (24,8)	2/15 (13,3)	0,77
Strain apical conservada	31/85 (36,5)	14/18 (77,8)	15/49 (30,6)	1/3 (33,3)	0,001

ATTR-AC: amiloidosis cardiaca por transtirretina; BRD: bloqueo de rama derecha; BRI: bloqueo de rama izquierda; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GPM: grosor máximo de la pared; GPPM: grosor máximo de la pared posterior; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; STC: síndrome del túnel carpiano; TIV: tabique interventricular; VI: ventrículo izquierdo.

Los valores expresan n (%), mediana [intervalo intercuartílico] o media ± desviación estándar. Cuando no había datos disponibles para todos los pacientes, se indica el N.

Tabla 2

Captación gammagráfica según la evaluación del laboratorio local y del laboratorio central

Grado	[0,3-5]Evaluación local				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Total	
[3,0]Evaluación centralizada	Grado 0	9	0	0	9
	Grado 1	6	1	0	7
	Grado 2	3	2	1	6
	Grado 3	1	7	63	71
	Total	19	10	64	—

Tan solo se centralizó el análisis de las gammagrafías positivas en la evaluación local.

Tabla 3

Prevalencia de la ATTR-AC en los pacientes con IC-FEc e HVI ≥ 12 mm

Variable	Pacientes, n	Pacientes incluidos, %	Pacientes analizables, %
ATTR-AC	65	15,4	16,8
No-ATTR-AC	306	72,5	79,1
No concluyente	16	3,8	4,1
No analizable	35	8,3	—
Total	422	100	100

ATTR-AC: amiloidosis cardiaca por transtirretina; HVI: hipertrofia del ventrículo izquierdo; IC-FEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada.

Tabla 4

Prevalencia de la ATTR-AC por región de residencia

Comunidad autónoma	Pacientes incluidos	Pacientes con ATTR-AC	Pacientes con ATTR-AC por región, %
País Vasco	59	13	22,03
Cataluña	59	7	11,86
Comunidad de Madrid	58	9	15,52
Islas Canarias	45	17	37,78
Aragón	37	9	24,32
Andalucía	24	2	8,33
Galicia	22	1	4,55

ATTR-AC: amiloidosis cardiaca por transtirretina.

Tabla 5

Prevalencia de la ATTR-AC por grupos de edad






Variable	50-75 años	76-80 años	81-85 años	86-90 años	≥ 91 años
ATTR-AC	0	12 (14,8)	21 (18,6)	20 (28,6)	12 (63,2)
No-ATTR-AC	102 (97,9)	64 (79,0)	84 (74,3)	49 (70,0)	7 (36,8)
No concluyente	2 (1,9)	5 (6,2)	8 (7,1)	1 (1,4)	0
Total	104	81	113	70	19

ATTR-AC: amiloidosis cardiaca por transtirretina.

Los valores expresan n (%).

Tabla 6

Síntomas de ATTR en pacientes con ATTR-AC confirmada

Síntoma	n/N	%	p*
<i>Disfunción eréctil/sequedad vaginal</i>	20/46	43,5	0,646
<i>Debilidad muscular</i>	22/59	37,3	0,486
<i>Síntomas de STC</i>	19/55	34,5	0,106
<i>Hipotensión ortostática</i>	20/61	32,8	0,237
<i>Dolor</i>	13/61	21,3	0,595
<i>Estreñimiento/diarrea/vómitos</i>	13/62	21,0	0,335
<i>Problemas urinarios</i>	11/56	19,6	0,929
<i>Trastornos visuales (sequedad ocular, glaucoma)</i>	11/59	18,6	0,690
<i>Pérdida de peso involuntaria</i>	8/59	13,6	0,898
<i>Parestesia/entumecimiento/pérdida de sensibilidad</i>	7/57	12,3	> 0,999
<i>Disfunción del sistema autónomo digestivo</i>	4/58	6,9	> 0,999
<i>Alteraciones de la sudoración</i>	2/58	3,4	0,434
<i>Saciedad temprana/gastroparesia</i>	1/57	1,8	0,583
<i>Pérdida de sensibilidad a la temperatura</i>	1/58	1,7	> 0,999
<i>Deambulación</i>			0,845
 Ambulante	21/62	33,9	-
 Ambulante pero afectado	8/62	12,9	-
 Una muleta	17/62	28,4	-
 Dos muletas	9/62	14,5	-
 En silla de ruedas o encamado	7/62	11,3	-

No-ATTR-AC: pacientes sin amiloidosis cardiaca por transtirretina; STC: síndrome del túnel carpiano.

*Prueba exacta de Fisher. Comparación con pacientes No-ATTR-AC o con datos no concluyentes (datos no mostrados).

Table 1 of the supplementary data

Principal investigators of the study and participating centers

Principal investigators	Hospital
Pablo García-Pavía	Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid
José Manuel García-Pinilla	Hospital Virgen de la Victoria, Málaga
Jorge Álvarez	Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca
Javier Carrasco	Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva
Domingo Pascual-Figal	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia
Gonzalo Barge-Caballero	Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña
Javier López Díaz	Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid
José González-Costello	Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat
Javier Santesmases	Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona
Julio Núñez-Villota	Hospital Clínico Universitario Valencia, Valencia
María Ángeles Espinosa	Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid
Miguel Ángel Aibar	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza
Beatriz Díaz Molina	Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo
Antonio García-Quintana	Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Las Palmas de Gran Canaria
M ^a Victoria Mogollón	Hospital San Pedro Alcántara, Cáceres
Juan José Gavira-Gómez	Clínica Universidad de Navarra, Pamplona
Elena Sufrate	Hospital San Pedro de Logroño, Logroño
Francisco J. Medrano	Hospital Virgen del Rocío, Sevilla
Ainara Lozano-Baamonde	Hospital de Basurto, Bilbao
Alberto Gómez-Pérez	Hospital General Albacete, Albacete

Journal Pre-proof

Table 2 of the supplementary data

Summary of studies evaluating the prevalence of ATTR-CA as a cause of heart failure

Reference	Type of study	Patients , No.	Inclusion criteria				ATTR-CA prevalence	Comments
			LVH	HF	Age, y	Others		
García-Pavía P, et al. 2024 (present study)	Prospective Multicenter	387	≥ 12m m	HFpEF	≥ 50	Ambulatory and hospitalized; prior HF hospitalization	16.8% (13.4% ATTRwt; 1.0% ATTRv; 2.3% untyped). Increases with age.	From cardiology (64%), internal medicine (9%) or both (27%). Mainly noninvasive diagnosis (99mTc-DPD/PYP/HMDP scintigraphy + hematologic test + genetic testing). 50% in NYHA I-II.
Spaccavento A, et al. ²²	Prospective Single-center	103		Acute HF	≥ 60	Admitted patients	15.5%	Mainly noninvasive diagnosis (99mTc-HDMP-SPECT + hematologic test + genetic testing).
Tubben A, et al. ²³	Prospective Multicenter	104	≥ 11m m	HFmrEF and HFpEF		Hospitalized patients	4.8% (all ATTRwt) 13.2% among HFpEF	Mainly noninvasive diagnosis (99mTc-HDP-SPECT-CT + hematologic test + genetic testing). No ATTR-CA patient with NYHA I; 60% NYHA II.

Ruiz-Hueso R, et al. ¹⁸	Prospective Multicenter	453	> 12m m	HF	≥ 65	NYHA II-IV, diuretics 6 months. Ambulatory & hospitalized	16.8% (7.9% ATTRwt; 0.9% ATTRv; 7.9% untyped). Increases with age.	Mainly noninvasive diagnosis (99mTc-DPD/PYP/HMDP scintigraphy-SPECT-CT + hematologic test + genetic testing). Among all CA patients, 26.5%with HF < 50%. Among all CA patients, 31% NYHA II-IV.
Goland S, et al. ⁷	Prospective Single-center	75		HF (< 50%)		Outpatients	9.3% (all ATTRwt). Trend for higher prevalence of men.	Mainly noninvasive diagnosis (99mTc-PYP-SPECT + hematologic test + genetic testing). No ATTR-CA patient with NYHA I; 15% NYHA II.
Devesa A, et al. ¹⁷	Prospective Single-center	58	<12m m	HFpEF	≥ 18	Admitted patients	5.2% (all ATTRwt)	Mainly noninvasive diagnosis (99mTc-DPD-SPECT-CT + hematologic test + genetic testing). 33.3% of ATTR-CA in NYHA I; 66.6% in NYHA II.
AbouEzzeddi ne OF, et al. ¹⁴	Prospective Population-based cohort	1235 (286 screening g cohort)	≥ 12m m	HFpEF (> 40%)	≥ 60	Medical records	No screening cohort: 1.3%. Screening cohort: 6.3% (~89% ATTRwt).	Mainly noninvasive diagnosis (pyrophosphate scintigraphy-SPECT-CT + hematologic tests + genetic testing).

							Increases with age. Significantly higher in men.	
Lindmark K, et al. ¹²	Prospective Single-center	174	> 14 mm	HF		Patients with ICD-10 codes invited to participate	14.4 %* (all ATTRwt)	From cardiology and internal medicine. *48% diagnosed prior to study inclusion. 46% of ATTR-CA patients with EF < 50%. Mainly noninvasive diagnosis (99mTc-DPD-SPECT-CT + hematologic test + genetic testing).
Hahn VS, et al. ¹³	Prospective Single-center	108		HFpEF		Ambulatory patients	10.2% (6.5% ATTRwt; 3.7 ATTRv)	Endomyocardial biopsy. No ATTR-CA patient with NYHA I; 33.6% NYHA II.
López Sainz A, et al. ²⁴	Retrospective Single-center	28	≥ 12mm	HF (< 50%)		Medical records	11% (all ATTRwt)	Mainly noninvasive diagnosis (99mTc-DPD + genetic testing). No ATTR-CA patient with NYHA I; 96% NYHA III-IV.

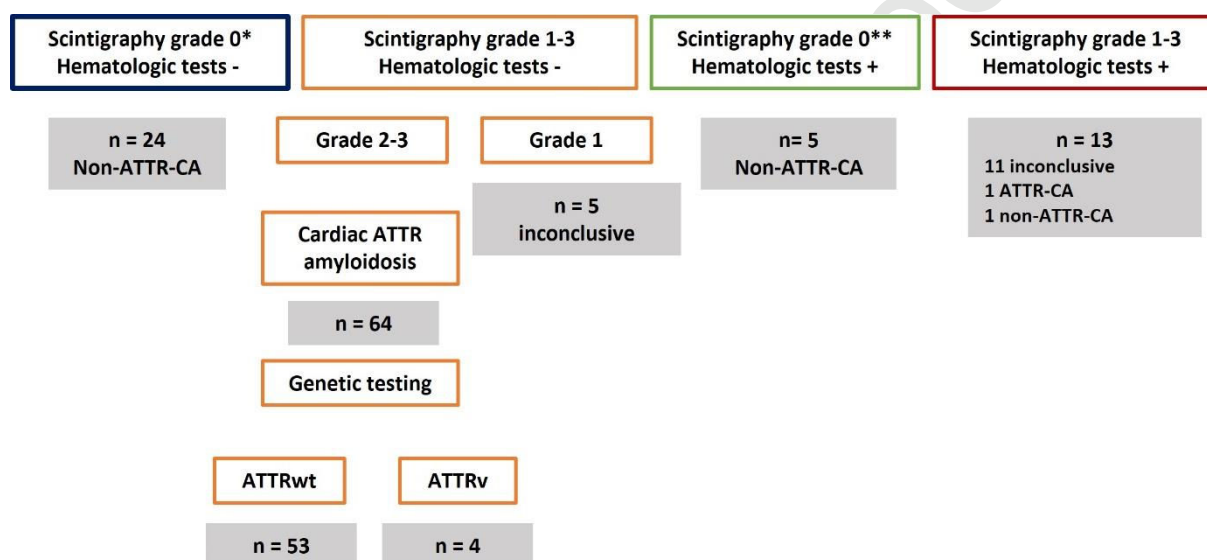
Bennani Smires Y, et al. ¹⁵	Prospective Single-center	49		HFpEF (> 45%)	> 65	Ambulatory patients	18.4% (all ATTRwt)	Mainly noninvasive diagnosis (99mTc-DPD + genetic testing). No ATTR-CA patient in NYHA I; 56% NYHA II.
González-López E, et al. ¹⁶	Prospective Single-center	120	≥ 12m m	HFpEF	≥ 60	NYHA II-IV Admitted patients	13.3% (all ATTRwt)	From cardiology (53%) and internal medicine (47%). Mainly noninvasive diagnosis (99mTc-DPD + genetic testing).
Mohammed SF, et al. ²⁵	Retrospective Multicenter	109		HFpEF (> 40%)		Autopsy	17%* (all ATTRwt) Increases with age. Significantly higher in men.	*Prevalence of amyloid deposition in autopsy specimens. No mention on medical records of suspicion of CA. No diagnosis in patients < 65 years.

ATTR, transthyretin amyloidosis; ATTR-CA, patients with confirmed diagnosis of ATTR-CA; ATTRv, hereditary transthyretin amyloidosis; ATTRwt, wild type transthyretin amyloidosis; CTS, carpal tunnel syndrome; CT, computed tomography; EF, ejection fraction; HF, heart failure; HFmrEF, heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; ICD-10, International Classification of Diseases, tenth revision; LVH, left ventricular hypertrophy; NYHA, New York Heart Association; SPECT, single-photon emission computed tomography.

In bold, studies with prevalence data in HFpEF population.

Figure 1 of the supplementary data

Scenarios according to diagnostic tests results. Only data from patients with both scintigraphy and hematologic tests are shown. There were 33 patients without scintigraphy, 2 without hematologic tests, and 276 patients with Grade 0 without hematologic tests and are not presented. *Includes grades 0 per local reading, as these scintigraphs were not centrally analyzed, and 4 positive scintigraphs at local reading that were reclassified. **Includes grades 0 per local reading, as these scintigraphs were not centrally analyzed, and 2 positive scintigraphs at local reading that were reclassified.



Correcciones a la figura

Cambiar "N = " a "n =". Hecho.