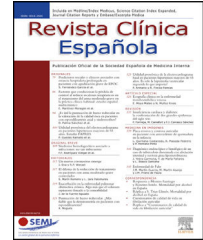




Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

La amiloidosis cardiaca empeora el pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardiaca: hallazgos del estudio PREVAMIC



R. Ruiz Hueso^a, P. Salamanca Bautista^{a,b,*}, M.A. Quesada Simón^c, S. Yun^d, A. Conde Martel^e, J.L. Morales Rull^f, I. Fiteni Mera^g, D. Abad Pérez^h, I. Páez Rubioⁱ y Ó. Aramburu Bodas^{a,b}, en representación del grupo de trabajo PREVAMIC[◇]

^a Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^b Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^d Unidad de Insuficiencia Cardiaca Comunitaria. Servicios de Cardiología y Medicina Interna. Hospital Universitario de Bellvitge. Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^e Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

^f Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

^g Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

^h Hospital Universitario de Getafe, Getafe, Madrid, España

ⁱ Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, España

Recibido el 4 de mayo de 2024; aceptado el 18 de junio de 2024

Disponible en Internet el 29 de julio de 2024

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia cardiaca;
Amiloidosis cardiaca;
Pronóstico

Resumen

Antecedentes y objetivos: La amiloidosis cardiaca (AC) es una patología frecuente en pacientes ancianos que suele manifestarse como insuficiencia cardiaca (IC). Sin embargo, no está claro si la AC asociada a IC confiere un peor pronóstico.

Material y métodos: Estudio de cohortes, observacional, prospectivo que reclutó pacientes ≥ 65 años con IC en 30 centros nacionales. Se dividió la cohorte según si los pacientes tenían o no AC. Los pacientes fueron seguidos durante un año.

Resultados: Se incluyeron 484 pacientes en el análisis. La población tenía edad avanzada (mediana 86 años) y el 49% eran mujeres. El 23,8% de los pacientes incluidos tenían AC. En el grupo de AC, había una menor prevalencia de diabetes mellitus y enfermedad valvular. Al año de seguimiento, la mortalidad fue significativamente más frecuente en los pacientes con AC comparados con los que no la tenían (33,0 vs. 14,9%, $p < 0,001$). Sin embargo, no hubo diferencias entre ambos grupos en las visitas a Urgencias o reingresos. En el análisis multivariante,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msalamanca2@us.es (P. Salamanca Bautista).

◇ Los nombres de los componentes del grupo de trabajo PREVAMIC están relacionados en el [anexo](#).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2024.06.006>

0014-2565/© 2024 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

las variables que mostraron predecir la mortalidad por cualquier causa al año de seguimiento fueron la enfermedad renal crónica (HR 1,75 [1,01-3,05] $p=0,045$), los niveles de NT-proBNP (HR 2,51 [1,46-4,30] $p<0,001$), la confusión (HR 2,05 [1,01-4,17], $p=0,048$) y la presencia de AC (HR 1,77 [1,11-2,84], $p=0,017$).

Conclusión: La presencia de AC en pacientes ancianos con IC se relaciona con peor pronóstico al año de seguimiento. Un diagnóstico precoz de la patología y un manejo multidisciplinar pueden ayudar a mejorar la evolución de los pacientes.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights are reserved, including those for text y data mining, AI training, y similar technologies.

KEYWORDS

Heart failure;
Cardiac amyloidosis;
Prognosis

Cardiac amyloidosis worsens prognosis in patients with heart failure: findings from the PREVAMIC study

Abstract

Background and objectives: Cardiac amyloidosis (CA) is a common pathology in elderly patients that usually presents as heart failure (HF). However, it is not clear whether CA associated with HF has a worse prognosis compared with HF due to other etiologies.

Material and methods: Prospective, observational cohort study that recruited patients ≥ 65 years of age with HF in 30 Spanish centers. The cohort was divided according to whether the patients had AC or not. Patients were followed for 1 year.

Results: A total of 484 patients were included in the analysis. The population was elderly (median 86 years) and 49% were women. CA was present in 23.8% of the included patients. In the CA group, there was a lower prevalence of diabetes mellitus and valvular disease. At one year of follow-up, mortality was significantly more frequent in patients with CA compared to those without (33.0 vs. 14.9%, $p<0.001$). However, there were no differences between both groups in visits to the emergency room or readmissions. In the multivariate analysis, the variables that were shown to predict all-cause mortality at one year of follow-up were chronic kidney disease (HR 1.75 (1.01-3.05) $p=0.045$), NT-proBNP levels (HR 2.51 (1.46-4.30) $p<0.001$), confusion (HR 2.05 (1.01-4.17), $p=0.048$), and the presence of CA (HR 1.77 (1.11-2.84), $p=0.017$).

Conclusion: The presence of CA in elderly patients with HF is related to a worse prognosis at one year of follow-up. Early diagnosis of the pathology and multidisciplinary management can help improve patient outcomes.

© 2024 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) constituye la principal causa de ingreso hospitalario en pacientes mayores de 65 años, tiene alta mortalidad y supone un importante gasto sanitario¹. La amiloidosis cardiaca (AC) ha emergido en los últimos años como una causa frecuentemente infradiagnosticada de IC^{2,3}. La posibilidad de diagnosticarla de manera no invasiva y el desarrollo de nuevos fármacos que permiten tratarla y modificar su historia natural ha hecho que haya mucho interés por esta patología⁴.

Estudios previos de nuestro grupo mostraron que la AC estaba presente en un 20% de los pacientes con edad ≥ 65 años, con IC e hipertrofia ventricular atendidos en servicios de Medicina Interna⁵. Sin embargo, no está claro si la presencia de AC confiere un peor pronóstico a estos pacientes comparada con otras etiologías de IC, especialmente en pacientes con edad avanzada e importante comorbilidad.

El objetivo del presente estudio fue valorar si los pacientes con AC, edad ≥ 65 años e IC tienen un peor pronóstico

al año de seguimiento comparados con los que presentan IC sin amiloidosis.

Material y métodos

Población, selección de pacientes y criterios de inclusión/exclusión

El estudio PREVAMIC tenía como objetivo principal estimar la prevalencia de AC en los pacientes atendidos con IC en los servicios de Medicina Interna⁵. Fue un estudio de cohortes, observacional, transversal y prospectivo, multicéntrico a nivel nacional. Su diseño ha sido publicado⁶. Los pacientes, tanto ingresados como ambulatorios, fueron reclutados consecutivamente en servicios de Medicina Interna desde el 1 de febrero de 2020 al 31 de marzo de 2021. El seguimiento

se hizo durante un año. Los pacientes incluidos tenían 65 años o más, presentaban IC según los criterios diagnósticos de la *Guía de Práctica Clínica de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología* publicada en 2016⁷, y además hipertrofia ventricular izquierda (pared posterior o septo interventricular > 12 mm). Otros criterios de inclusión adicionales fueron una clase funcional II-IV según la *New York Heart Association*, estar en tratamiento diurético en los 6 meses previos y niveles de péptidos natriuréticos elevados (NT-proBNP > 1800 pg/ml/BNP > 400 pg/ml en IC aguda, o NT-proBNP > 600 pg/ml/BNP > 150 pg/ml en situación estable). La elección de estos puntos de corte de péptidos natriuréticos se basó en las *Recomendaciones prácticas para el uso de las concentraciones de péptidos de la Sociedad Europea de Cardiología*⁸, con idea de asegurar que los pacientes, muchos de edad avanzada y con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada, tenían IC. Los pacientes que rechazaron participar en el estudio o que tenían enfermedad oncológica activa (salvo mieloma) fueron excluidos. Si el paciente aceptaba participar en el estudio se les realizaba estudio para confirmar o descartar AC mediante gammagrafía ^{99m}Tc-DPD/PYP/HMDP, detección de componente monoclonal en sangre y en orina, y otras pruebas en el caso de que las necesitase.

Diagnóstico de amiloidosis cardíaca

El diagnóstico de AC de manera no invasiva se confirmó cuando el paciente tenía un grado de captación 2 o 3 en la gammagrafía ^{99m}Tc-DPD/PYP/HMDP según la escala visual de Perugini en ausencia de proteína monoclonal. En este caso, el paciente se diagnosticaba de AC-TTR, y una vez realizado el test genético podíamos confirmar si estábamos ante una AC-TTR tipo salvaje (AC-TTRwt) o AC-TTR tipo hereditaria (AC-TTRv). En caso de no poder realizar un diagnóstico no invasivo, la AC se confirmaba cuando se obtenía amiloide en muestras histológicas junto con hallazgos compatibles en pruebas de imagen cardíaca. El subtipo de AC en la muestra de tejido se determinó mediante inmunohistoquímica o espectrometría de masas.

Variables del estudio

Los datos fueron incluidos en una base de datos electrónica a la que sólo accedían los investigadores del estudio mediante contraseña. En dicha base no se incluyeron datos personales para preservar la confidencialidad de los pacientes. Se recogieron la edad, sexo, comorbilidades, signos, síntomas y tratamientos. También se incluyeron variables analíticas, datos del electrocardiograma y resultados de las pruebas de imagen. Durante el año de seguimiento se recogió el número de ingresos, tanto por cualquier causa como por IC descompensada y la mortalidad. La variable resultado fue la mortalidad por cualquier causa al año de la inclusión.

Análisis estadístico

Las variables se expresaron como medias (desviación estándar), medianas (rango intercuartílico) y números (porcentaje). Las variables categóricas se compararon siguiendo

el test de Chi-cuadrado. Las variables continuas se compararon mediante t-Student (para comparar medias) o test de Mann-Whitney (para comparar medianas). Previamente a la aplicación de los test se valoró si cada variable seguía una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. El impacto de la AC sobre la mortalidad al año de seguimiento se evaluó mediante curvas de mortalidad de Kaplan-Meier (log-rank). Además, tras realizar un análisis univariante, todas las variables con relación con la mortalidad se incluyeron en un análisis multivariante mediante regresión de Cox. La significación estadística fue establecida en una $p < 0,05$. Todos los análisis fueron realizados con SPSS para Mac, Versión 29.0. Armonk, NY, EE.UU.: IBM Corp. (con licencia de la Universidad de Sevilla).

Aspectos éticos

Los pacientes incluidos fueron tratados mediante práctica clínica habitual. El estudio siguió las directrices de la Declaración de Helsinki y la *Ley Orgánica para la Protección de Datos y Garantía de Derechos Digitales*. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Virgen Macarena (Sevilla) y registrado en la web ClinicalTrials.gov con el número NCT04066452 (último acceso el 26 de diciembre de 2023). Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previamente a su inclusión en el estudio.

Resultados

Un total de 514 pacientes con IC fueron reclutados en los 30 hospitales participantes. De ellos, 30 pacientes se perdieron en el seguimiento y, por tanto, fueron 484 pacientes los incluidos en el análisis. La población tenía edad avanzada (mediana 86 años) y el 49% eran mujeres. El 23,8% de los pacientes incluidos (115) tenían AC: 2 con AC tipo AL (AC-AL), 91 con AC-TTR (45 con AC-TTRwt, 5 con AC-TTRv y 41 con AC-TTR sin estudio genético) y 22 con AC no tipada (AC-AL o AC-TTR) por biopsia no concluyente o no realizada. En la [figura 1](#) se muestra la población diagnosticada y los métodos utilizados para su clasificación siguiendo el algoritmo recomendado por la *Sociedad Europea de Cardiología*⁴. Los pacientes con AC tenían más edad y eran con mayor frecuencia varones. En el grupo de AC, había una menor prevalencia de diabetes mellitus y enfermedad valvular, y estos pacientes manifestaban cansancio con más frecuencia que los pacientes sin AC. Los pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de receptor de la angiotensina II (ARA-II), sacubitril-valsartán, betabloqueantes, nitratos y calcio-antagonistas eran significativamente menores en el grupo de AC. Sólo uno de los pacientes con AC fue tratado con terapia modificadora de la enfermedad, concretamente con patisirán. No hubo diferencias en cuanto al resto de comorbilidades, factores de riesgo cardiovascular, clase funcional y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los resultados del análisis están detallados en la [tabla 1](#).

Un total de 93 (19,2%) pacientes fallecieron por cualquier causa durante el seguimiento. Como se muestra en las curvas de Kaplan-Meier ([fig. 2](#)), la mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con AC comparados con los que no la tenían (log-rank, $p < 0,001$). Sin embargo, no

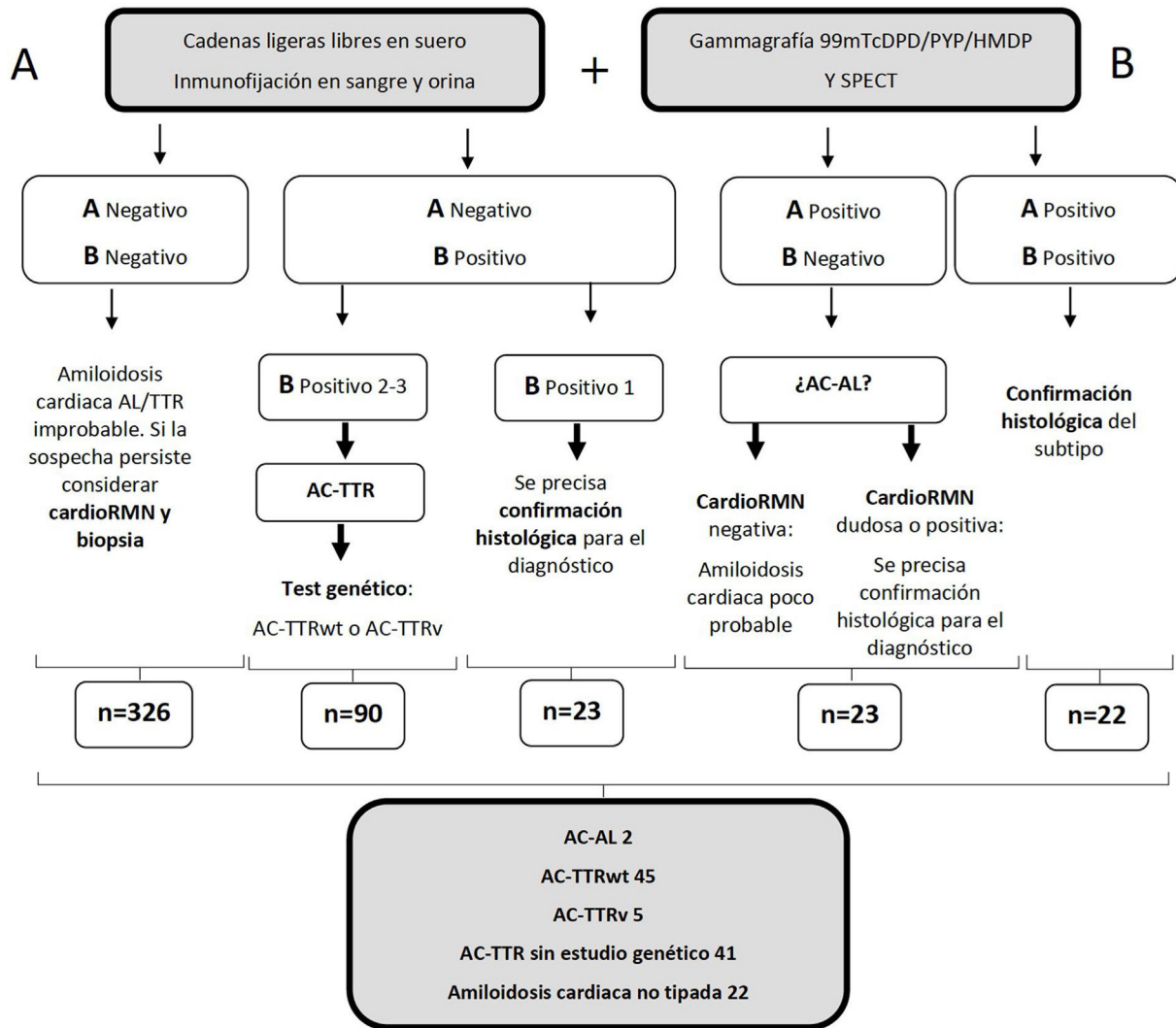


Figura 1 Algoritmo diagnóstico de amiloidosis cardiaca con la población incluida en el estudio y su clasificación (adaptado de García-Pavía P et al.⁴).

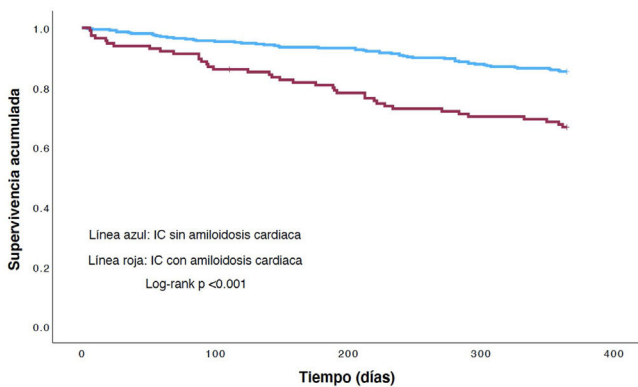


Figura 2 Supervivencia al año de seguimiento en pacientes con amiloidosis cardiaca (línea roja) y sin amiloidosis cardiaca (línea azul).

hubo diferencias entre ambos grupos en las visitas a Urgencias o reingresos hospitalarios, aunque las visitas a Urgencias por IC, más numerosas en los pacientes con AC, quedaron al

borde de la significación estadística. Tampoco se apreciaron diferencias en cuanto a la mortalidad por IC refractaria entre ambos grupos (tabla 2).

En el análisis multivariante, las variables que mostraron predecir la mortalidad por cualquier causa al año de seguimiento fueron la enfermedad renal crónica (HR 1,75, IC95% 1,01-3,03, $p=0,045$), los niveles de NT-proBNP (HR 2,51, IC95% 1,46-4,30, $p < 0,001$), el delirium (HR 2,05, IC95% 1,01-4,17, $p=0,048$) y la presencia de AC (HR 1,77, IC95% 1,11-2,84, $p=0,017$). El análisis univariante y multivariante se muestra en la tabla 3.

Discusión

En nuestra cohorte prospectiva de ancianos con IC, la presencia de AC fue un factor de mal pronóstico que aumentó la mortalidad por cualquier causa al año de seguimiento. Los pacientes con AC tuvieron también más consultas a Urgencias y reingresos por IC descompensada que los pacientes sin

Tabla 1 Análisis descriptivo de las características basales de la cohorte PREVAMIC

	Cohorte PREVAMIC			p
	Insuficiencia cardiaca (n = 369, 76,2%)	Insuficiencia cardiaca + Amiloidosis cardiaca (n = 115, 23,8%)	Todos (n = 484, 100%)	
<i>Características demográficas y exploración física</i>				
Edad, años	84 [79-88]	89 [86-92]	86 [80-89]	< 0,001
Mujeres (%)	199 (53,9)	38 (33,0)	237 (49,0)	< 0,001
PAS, mmHg	129 [116-143]	128 [110-140]	128 [114-142]	0,664
<i>Procedencia</i>				
Ingreso hospitalario	108 (29,3)	48 (41,7)	156 (32,2)	0,013
<i>Comorbilidades cardiacas</i>				
Insuficiencia cardiaca previa	359 (97,3)	108 (94,7)	467 (96,7)	0,183
Tiempo de evolución de la IC, meses	24 [7-54]	18 [3-42]	22 [5-52]	0,088
Valvulopatía	180 (48,8)	44 (38,3)	224 (46,3)	0,048
Estenosis aórtica	41 (11,1)	3 (2,6)	47 (9,7)	0,516
Cardiopatía isquémica	101 (27,4)	26 (23,0)	127 (26,4)	0,349
Fibrilación auricular/flutter	259 (70,4)	86 (74,8)	345 (71,4)	0,362
Marcapasos	63 (17,1)	24 (20,9)	87 (18,0)	0,355
<i>Otras comorbilidades</i>				
Hipertensión arterial	336 (91,8)	100 (88,5)	436 (91,0)	0,282
Diabetes mellitus	156 (42,5)	29 (26,1)	185 (38,7)	0,002
Dislipemia	221 (60,9)	62 (54,9)	283 (59,5)	0,255
Arteriopatía periférica	38 (10,4)	8 (7,1)	46 (9,6)	0,291
Accidente cerebrovascular	70 (19,0)	15 (13,0)	85 (17,6)	0,142
Deterioro cognitivo	19 (5,2)	5 (4,4)	24 (5,0)	0,748
EPOC	74 (20,1)	16 (14,0)	90 (18,7)	0,146
Enfermedad renal crónica	223 (61,3)	67 (58,8)	290 (60,7)	0,635
<i>Ecocardiografía</i>				
FEVI < 40%	36 (9,8)	14 (12,2)	50 (10,3)	0,457
<i>Laboratorio</i>				
Hemoglobina, mg/dl	12,3 [11,0-13,8]	12,8 [11,5-13,8]	12,4 [11,1-13,8]	0,127
Sodio, mEq/L	141 [139-143]	140 [137-142]	141 [139-143]	0,005
NT-proBNP, pg/ml	2520 [1419-4422]	4754 [2130-10.494]	2775 [1547-5633]	< 0,001
<i>Clase funcional</i>				
Clase NYHA III-IV basal	80 (21,9)	31 (28,7)	111 (23,4)	0,140
<i>Síntomas</i>				
Disnea	282 (76,4)	91 (81,3)	373 (77,5)	0,384
Cansancio	212 (58,1)	93 (80,9)	305 (63,5)	< 0,001
Tos seca	58 (15,9)	19 (16,7)	77 (16,1)	0,844
Angor	37 (10,0)	14 (12,3)	51 (10,6)	0,494
Palpitaciones	83 (22,7)	20 (17,5)	103 (21,5)	0,244
Hipotensión ortostática	17 (4,7)	10 (8,8)	27 (5,6)	0,092
Confusión	18 (4,9)	11 (9,6)	29 (6,0)	0,064
<i>Tratamiento</i>				
IECA/ARA-II/Sacubitril-valsartán	245 (66,8)	56 (48,7)	301 (62,4)	< 0,001
ARM	121 (33,0)	46 (40,0)	167 (34,6)	0,167
Betabloqueantes	259 (70,2)	60 (52,2)	319 (65,9)	< 0,001
Antagonistas del calcio	111 (30,3)	10 (8,7)	121 (25,2)	< 0,001
Nitratos	46 (12,6)	6 (5,2)	52 (10,8)	0,027
Diuréticos de asa	345 (93,8)	110 (95,7)	455 (94,2)	0,446
i-SGLT2	35 (9,6)	15 (13,0)	50 (10,4)	0,290

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina-II; ARM: antagonistas del receptor mineralcorticoide; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; i-SGLT2: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 2 Mortalidad, reingresos y consultas a Urgencias al año de seguimiento

	Insuficiencia cardiaca (n = 369, 76,2%)	Insuficiencia cardiaca + Amiloidosis cardiaca (n = 115, 23,8%)	Total (n = 484, 100%)	p
<i>Consultas a Urgencias</i>				
Por cualquier causa	193 (52,3)	63 (54,8)	256 (52,9)	0,642
Por insuficiencia cardiaca	94 (25,5)	40 (34,8)	134 (27,7)	0,051
<i>Reingresos</i>				
Por cualquier causa	180 (48,8)	61 (53,0)	241 (49,8)	0,425
Por insuficiencia cardiaca	109 (29,5)	44 (38,3)	153 (31,6)	0,079
<i>Mortalidad</i>				
Por cualquier causa	55 (14,9)	38 (33,0)	93 (19,2)	< 0,001
Por insuficiencia cardiaca refractaria	23 (6,2)	22 (19,1)	45 (9,3)	0,088

Los datos se presentan como número y porcentaje, n (%).

la enfermedad, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La AC es una patología provocada por el depósito de fragmentos de distintas proteínas a nivel extracelular en el corazón⁹. Hasta el 95% de ellas se deben al depósito de cadenas ligeras (AC-AL) o de transtirretina, tanto en su forma hereditaria o variante (AC-TTRv) como *wild-type* (AC-TTRwt)⁴. La AC ha generado mucho interés en los últimos años porque varios estudios de prevalencia han mostrado que la patología es más frecuente de lo que inicialmente se pensaba^{2,3,5}. Además, ha habido avances significativos que permiten hacer un diagnóstico no invasivo en pacientes con AC-TTR, lo que ha permitido mejorar la detección de la patología sin necesidad de biopsia de tejidos¹⁰. Por último, nuevas terapias han mejorado el pronóstico de los pacientes tanto con AC-AL como con AC-TTR^{11,12}.

Aunque la amiloidosis es una patología sistémica que puede tener numerosas presentaciones clínicas, el depósito de amiloide en el corazón suele manifestarse como IC¹³. La AC es una enfermedad relacionada con la edad^{13,14}, particularmente la AC-TTRwt, que afecta fundamentalmente a pacientes ancianos. Comparados con otras cohortes nacionales¹⁵ e internacionales^{16,17}, nuestros pacientes con AC presentaban una comorbilidad y presencia de patología cardiovascular mayor, probablemente explicada por ser una población envejecida. En otras series de edad similar a la nuestra, como la de González-López et al.¹⁸, la presencia de factores de riesgo vascular y otras cardiopatías también era muy relevante. Esto implica la necesidad de pensar en la enfermedad en pacientes ancianos con IC incluso aunque haya otras enfermedades que puedan ser la causa de la afectación cardiaca. Las únicas diferencias en cuanto a comorbilidades entre los grupos con y sin AC fueron la afectación valvular y la diabetes. No hay que olvidar que, aunque la estenosis aórtica es una valvulopatía frecuente en pacientes con AC¹⁹, la enfermedad valvular en general es una de las principales etiologías de la IC con FEVI preservada^{20,21}, mayoritaria entre los pacientes ancianos y en nuestra cohorte. En cuanto a la diabetes, es posible que se asocie a etiologías de IC diferentes a la amiloidosis, como podrían ser la cardiopatía isquémica o la enfermedad microvascular.

En cuanto al tratamiento, en los pacientes con IC y AC se prescribían en menor proporción fármacos de uso

habitual en IC. Tradicionalmente los fármacos se han discontinuado con frecuencia debido a mala tolerancia, bien por tendencia a hipotensión sintomática o por la fisiología restrictiva que requiere de frecuencias cardiacas más elevadas para llenar el ventrículo izquierdo⁴. Sin embargo, estudios observacionales han mostrado mejoría en algunos pacientes tratados con betabloqueantes a dosis bajas, antagonistas del receptor mineralocorticoide e incluso inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2)^{17,22–24}. Por tanto, lo razonable es individualizar el tratamiento según tolerancia, comorbilidades y situación clínica, a la espera de estudios bien diseñados que aporten nuevas evidencias. Ninguno de nuestros pacientes con AC-TTRwt fue tratado con tafamidis, ya que en el momento del reclutamiento sólo estaba disponible en centros seleccionados. Los pacientes ancianos suelen tener menor acceso a estas terapias debido a fragilidad, comorbilidades, capacidad funcional y expectativas limitadas de vida. Sin embargo, un subanálisis del ensayo clínico ATTR-ACT ha demostrado recientemente los beneficios del tafamidis en pacientes octogenarios, particularmente en la mejoría de la calidad de vida y la capacidad funcional²⁵. De nuevo, es necesario valorar riesgo/beneficio en cada caso según la situación del paciente, ya que la edad, por sí misma, no debería considerarse una contraindicación para el tratamiento.

Por último, en nuestra cohorte, la AC fue asociada con menor supervivencia y mayor frecuencia de reingresos y consultas a Urgencias por descompensación al año de seguimiento. Además, la AC mostró ser un factor de mal pronóstico junto con otros ya descritos en la literatura^{26,27}.

No hay muchos estudios que hayan valorado el pronóstico de los pacientes con AC e IC. Arora et al. mostraron que la presencia de AC en pacientes ingresados por IC ocasionaba mayor estancia media durante la hospitalización, mayor mortalidad intrahospitalaria y mayor tasa de reingresos a los 30 días²⁸. Otro trabajo reciente exploraba los reingresos por descompensación y mortalidad a los 90 días en pacientes dados de alta tras un ingreso por IC, en función de si los pacientes tenían además AC o no²⁹. El pronóstico fue significativamente peor para los pacientes que tenían AC. En nuestro caso los pacientes con AC también fallecieron más que los que no tenían la patología, lo que muestra que la AC incrementa la mortalidad y la morbilidad en los ancianos con IC, ya de por sí muy elevada. Aunque no había diferencias en

Tabla 3 Análisis univariante y multivariante de los predictores de mortalidad por cualquier causa al año de seguimiento

	Cohorte PREVAMIC		(n = 484, 100%)	
	Análisis univariante HR (IC95%)	p	Análisis multivariante HR (IC95%)	p
<i>Características demográficas y exploración física</i>				
Edad, años	1,05 (1,02-1,08)	< 0,001	1,03 (0,99-1,06)	0,159
Mujeres (%)	0,70 (0,46-1,05)	0,084		
PAS, mmHg	0,99 (0,99-1,01)	0,501		
<i>Comorbilidades cardiacas</i>				
Insuficiencia cardiaca previa	1,00 (0,32-3,17)	0,994		
Valvulopatía	1,60 (1,06-2,41)	0,025	1,48 (0,94-2,31)	0,087
Cardiopatía isquémica	1,13 (0,72-1,78)	0,594		
Fibrilación auricular/flutter	2,42 (1,37-4,27)	0,002	1,61 (0,89-2,91)	0,113
Amiloidosis cardiaca	2,67 (1,77-4,04)	< 0,001	1,77 (1,11-2,84)	0,017
Marcapasos	1,30 (0,79-2,13)	0,303		
<i>Otras comorbilidades</i>				
Hipertensión arterial	2,35 (0,86-6,39)	0,095		
Diabetes mellitus tipo 2	1,34 (0,89-2,02)	0,165		
Dislipemia	0,88 (0,58-1,33)	0,563		
Arteriopatía periférica	1,67 (0,93-3,00)	0,087		
Accidente cerebrovascular	0,91 (0,52-1,58)	0,747		
Deterioro cognitivo	1,46 (0,64-3,35)	0,368		
EPOC	1,15 (0,70-1,91)	0,579		
Enfermedad renal crónica	2,15 (1,33-3,48)	0,002	1,75 (1,01-3,03)	0,045
<i>Ecocardiografía</i>				
FEVI < 40%	0,57 (0,25-1,30)	0,182		
<i>Laboratorio</i>				
Hemoglobina, mg/dl	0,99 (0,95-1,03)	0,560		
Sodio, mEq/L	0,96 (0,91-1,01)	0,140		
NT-proBNP > 2775 pg/ml	3,69 (2,26-602)	< 0,001	2,51 (1,46-4,30)	< 0,001
<i>Clase funcional</i>				
Clase NYHA III-IV basal	2,13 (1,40-3,27)	< 0,001	1,56 (0,98-2,47)	0,060
<i>Síntomas</i>				
Disnea	1,45 (0,84-2,48)	0,180		
Cansancio	1,57 (0,99-2,46)	0,052		
Tos seca	1,28 (0,76-2,14)	0,350		
Angor	1,08 (0,56-2,08)	0,813		
Palpitaciones	1,36 (0,85-2,17)	0,193		
Hipotensión ortostática	1,50 (0,69-3,25)	0,301		
Confusión	3,05 (1,66-5,59)	< 0,001	2,05 (1,01-4,17)	0,048
<i>Tratamiento</i>				
IECA/ARA-II/Sacubitril-valsartán	0,72 (0,48-1,09)	0,122		
ARM	0,79 (0,51-1,24)	0,308		
Betabloqueantes	0,69 (0,45-1,04)	0,073		
Antagonistas del calcio	0,83 (0,51-1,35)	0,446		
Nitratos	1,10 (0,59-2,07)	0,766		
Diuréticos de asa	2,92 (0,72-11,87)	0,133		
i-SGLT2	0,26 (0,08-0,84)	0,024	0,26 (0,36-1,92)	0,189

ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina-II; ARM: antagonistas del receptor mineralcorticoide; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; i-SGLT2: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: New York Heart Association; PAS: presión arterial sistólica.

la mayoría de los síntomas, es cierto que nuestros pacientes con AC tenían más astenia y péptidos natriuréticos más elevados, lo que podría traducir IC más avanzada. Además, factores como la situación nutricional y la fragilidad no fue-

ron evaluados en nuestro estudio, y podrían haber influido en el pronóstico.

La principal fortaleza de nuestro estudio es su diseño prospectivo y multicéntrico que incluye pacientes no selec-

cionados de la vida real. Pero también tiene algunas limitaciones. Se recogieron pacientes tanto ingresados como ambulatorios. Es conocido que el ingreso por IC confiere un peor pronóstico al paciente y el número de pacientes reclutados durante el ingreso fue mayor en el grupo de AC. Además, hay un número importante de AC que no fueron filiadas y este factor también podría haber influido en la evolución de los pacientes, ya que es diferente dependiendo del subtipo de AC.

Conclusión

La presencia de AC en pacientes ancianos con IC se relaciona con peor pronóstico al año de seguimiento. En este escenario es de gran importancia el diagnóstico precoz de la patología y el seguimiento de estos pacientes por parte de equipos multidisciplinares que los manejen de manera integral.

Financiación

Esta investigación está patrocinada por el Grupo de Trabajo de Insuficiencia Cardíaca y Fibrilación Auricular de la Sociedad Española de Medicina Interna y recibió financiación para la elaboración y mantenimiento de la base de datos electrónica a través del Programa de Investigación Independiente de Pfizer (número de beca 545277739).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Agradecimientos

A la Fundación para la Gestión de la Investigación de Salud de Sevilla (FISEVI) por su ayuda administrativa con los centros participantes. A todos los investigadores que han formado parte del estudio PREVAMIC ([anexo](#)).

Anexo. Investigadores del estudio PREVAMIC

Abad Pérez D (Hospital Universitario de Getafe), Amores Arriaga B (Hospital Universitario Lozano Blesa, Zaragoza), Amorós Martínez F (Hospital Vinalopó, Elche), Andrés Imaz N (Hospital de Mendaro, Mendaro), Aramburu Bodas O (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla), Armengou Arxe A (Hospital Josep Trueta, Gerona), Bermudo Guitarte C (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla), Bernardo Galán P (Hospital de Mendaro, Mendaro), Bonache Bernal F (Hospital de Mendaro, Mendaro), Calero Molina E (Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat), Calvo Morón MC (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla), Casado Cerrada J (Hospital Universitario de Getafe, Getafe), Castillo Paredes M (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva), Cepeda Rodrigo JM (Hospital de la Vega Baja, Orihuela), Choucino Fernández T (Hospital Universitario A Coruña, La Coruña), Conde Martel A (Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria), Cuadrat Begue I (Hospital de Santa María, Lérida), Delgado Verges C (Hospital de Cabueñes, Gijón), Díez Manglano J (Hospital Royo Villanova, Zaragoza), Domingo Baldrich E (Hospital

Vall d'Hebron, Barcelona), Fernández Soler C, Fiteni Mera I (Hospital Royo Villanova, Zaragoza), Fonseca Aizpuru EM (Hospital de Cabueñes, Gijón), Formiga F (Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat), García García JA (Hospital Universitario Virgen del Valme, Sevilla), García-Fernández Bravo I (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid), González Moraleja J (Hospital Virgen de la Salud, Toledo), Liroa Romero MF (Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo), Llàcer Iborra P (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid), López Reboiro ML (Hospital Comarcal Monforte de Lemos, Lugo), Martínez González A (Hospital de León, León), Martínez Rodés P (Hospital Royo Villanova, Zaragoza), Méndez Bailón M (Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid), Montero Hernández E (Hospital Universitario Puerta del Hierro, Majadahonda), Morales Rull JL (Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida), Moya Saiz MJ (Hospital Virgen de la Salud, Toledo), Muela Molinero A (Hospital de León, León), Navarro Sáez MC (Hospital Parc Taulí, Sabadell), Pacheco Castellanos MC (Hospital Vinalopó, Elche), Páez Rubio I (Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva), Peña Somovilla JL (Hospital de San Pedro, Logroño), Pérez Bocanegra C (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), Quesada Simón MA (Hospital Universitario La Paz, Madrid), Redondo Galán MP (Hospital Virgen de la Salud, Toledo), Ruiz Hueso R (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla), Salamanca Bautista P (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla), Sánchez Castaño AJ (Hospital Virgen de la Salud, Toledo), Seoane González B (Hospital Universitario A Coruña, La Coruña), Soler Rangel ML (Hospital Infanta Sofía, San Sebastian de los Reyes), Soriano Sánchez T (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona), Suárez Gil R (Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo), Vaquero Hernández JM (Hospital de Mendaro, Mendaro), Vicente Rodrigo JA (Hospital de Sagunto, Sagunto), Yun S (Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat).

Bibliografía

- Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJSI. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res*. 2023;118:3272–87.
- Aimo A, Merlo M, Porcari A, Georgiopoulos G, Pagura L, Vergaro G, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:2343–51.
- Antonopoulos AS, Panagiotopoulos I, Kouroutzoglou A, Koustis G, Toskas P, Lazaros G, et al. Prevalence and clinical outcomes of transthyretin amyloidosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:1677–96.
- García-Pavía P, Rapezzi C, Adler Y, Arad M, Basso C, Brucato A, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2021;42:1554–68.
- Ruiz-Hueso R, Salamanca-Bautista P, Quesada-Simón MA, Yun S, Conde-Martel A, Morales-Rull JL, 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.
- Salamanca-Bautista P, Ruiz-Hueso R, González-Franco A, Casado-Cerrada J, Formiga F, Llàcer-Iborra P, et al. Prevalence of cardiac amyloidosis in Spanish patients with heart failure: The PREVAMIC study design. *Span J Med*. 2022;2:46–50.

7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, 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;37:2129–200.
8. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:715–31.
9. Lachmann HJ, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6:214–20.
10. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispenzieri A, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016;133:2404–12.
11. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis and treatment. *Am J Hematol*. 2022;97:818–29.
12. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliot PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018;379:1007–16.
13. Connors LH, Sam F, Skinner M, Salinaro F, Sun F, Ruberg FL, et al. Heart failure resulting from age-related cardiac amyloid disease associated with wild-type transthyretin. *Circulation*. 2016;133:282–90.
14. Maestro-Benedicto A, Vela P, de Frutos F, Mora N, Pomares A, Gonzalez-Vioque E, et al. Frequency of hereditary transthyretin amyloidosis among elderly patients with transthyretin cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2022;24:2367–73.
15. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, Bilbao-Quesada R, González-Babarro E, Gómez-Otero I, et al. Amiloidosis cardiaca: descripción de una serie de 143 casos. *Med Clin (Barc)*. 2022;159:207–13.
16. Martens P, Bhattacharya S, Longinow J, Ives L, Jacob M, Valent J, et al. Hemodynamic profiling and prognosis in cardiac amyloidosis. *Circ Heart Fail*. 2023;16:e010078.
17. Ioannou A, Massa P, Patel RK, Razvi Y, Porcari A, Rauf MU, et al. Conventional heart failure therapy in cardiac ATTR amyloidosis. *Eur Heart J*. 2023;44:2893–907.
18. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585–94.
19. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, Khalique OK, Morgenstern R, DeLuca A, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J*. 2017;38:2879–87.
20. Trullàs JC, Pérez-Calvo JI, Conde-Martel A, Llàcer-Iborra P, Suarez-Pedreira I, Ormaechea G, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction: Results from the RICA Registry. *Med Clin (Barc)*. 2021;157:1–9.
21. Ruiz-Duque E, Briasoulis A, Alvarez PA. Heart failure with preserved ejection fraction in the elderly: pathophysiology, diagnostic and therapeutic approach. *J Geriatr Cardiol*. 2019;16:421–8.
22. Barge-Caballero G, Barge-Caballero E, López-Pérez M, Bilbao-Quesada R, González-Babarro E, Gómez-Otero I, et al. Beta-blocker exposure and survival in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc*. 2022;97:261–73.
23. Sperry BW, Hanna M, Shah SJ, Jaber WA, Spertus JA. Spironolactone in patients with an echocardiographic HFpEF phenotype suggestive of cardiac amyloidosis. Results from TOPCAT. *JACC Heart Fail*. 2021;9:795–802.
24. González-Montes M, Maccallini M, Barge-Caballero G, Enríquez-Vázquez D, Barge-Caballero E, Crespo-Leiro M. Use of SGLT2i in patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy: prevalence and safety in a Spanish prospective cohort. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2023.10.007>.
25. García-Pavía P, Sultan MB, Gundapaneni B, Sekijima Y, Peretto F, Hanna M, et al. Tafamidis efficacy among octogenarian patients in the Phase 3 ATTR-ACT and ongoing long-term extension study. *JACC Heart Fail*. 2024;12:150–60.
26. Sato M, Sakata Y, Sato K. Clinical characteristics and prognosis factors in elderly patients with chronic heart failure. A report from the CHART-2 study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;27:100497.
27. Niu Z, Zhou J, Li Y. Prognostic significance of delirium in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1217965.
28. Arora S, Patil NS, Strassle PD, Qamar A, Vaduganathan M, Fatima A, et al. Amyloidosis and 30-day outcomes among patients with heart failure. *JACC CardioOncol*. 2020;2:710–8.
29. Berthelot E, Broussier A, Hittinger L, Donadio C, Rovani X, Salengro E, et al. Patients with cardiac amyloidosis are at a greater risk of mortality and hospital readmission after acute heart failure. *ESC Heart Fail*. 2023;10:2042–50.